

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudios sobre fotooxigenación de furanos y su aplicación a  
la síntesis de algunos heterociclos nitrogenados**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**María del Carmen Paredes García**

**Madrid, 2015**

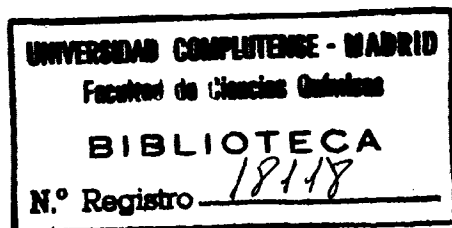
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

T T1  
547  
PAR  
FACULTAD DE CIENCIAS



X- 53- 053636-5

**ESTUDIOS SOBRE FOTOOXIGENACION DE FURANOS  
Y SU APLICACION A LA SINTESIS DE ALGUNOS  
HETEROCICLOS NITROGENADOS**



**MEMORIA**

que para optar al grado de  
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS  
presenta

**María del Carmen Paredes García**

Madrid, enero de 1975

Este trabajo se ha realizado en el Departamento de Síntesis y Química Física Orgánica del Instituto de Química Orgánica General del C.S.I.C., bajo la dirección del Prof. Dr. D. Francisco Fariña y la Dra. M<sup>a</sup> Victoria Martín, a quienes deseo - expresar mi más sincero agradecimiento.

Doy las gracias a la dirección del Centro por las facilidades concedidas para la realización de este trabajo, y asimismo, al Instituto de Química Orgánica General, Ministerio de Educación y Ciencia y a la Fundación "Juan March" por las ayudas económicas recibidas.



## I N D I C E

	<u>Página</u>
INTRODUCCION . . . . .	1
<u>PARTE TEORICA</u> . . . . .	9
I. FOTOOXIGENACION DE FURANOS . . . . .	9
A. Fotooxigenación de furano en metanol . . . . .	11
B. Fotooxigenación de 3-metilfurano en metanol . . . . .	18
C. Fotooxigenación de 2-metilfurano . . . . .	22
1. En metanol a temperatura ambiente . . . . .	22
2. En benceno-éter de petróleo . . . . .	28
D. Fotooxigenación de 2,5-dimetilfurano . . . . .	29
1. En metanol a temperatura ambiente . . . . .	29
2. En benceno-éter de petróleo . . . . .	32
E. Fotooxigenación de ácidos furoicos . . . . .	34
1. Acido 2-furoico . . . . .	34
2. Acido 3-metil-2-furoico . . . . .	38
F. Resumen de los Resultados . . . . .	41
II. SINTESIS DE ALGUNOS HETEROCICLOS NITROGENADOS . . . . .	45
A. Derivados de piridazina . . . . .	48

	<u>Página</u>
1. 3(2H)-Piridazinona . . . . .	48
2. 4-Metil-3(2H)-piridazinona . . . . .	49
3. 6-Metil-3(2H)-piridazinona . . . . .	50
4. 3,6-Dimetilpiridazina . . . . .	54
B. Derivados de Pirrolinona . . . . .	56
1. Síntesis de 5-hidroxi-3-pirrolin-2-ona y derivados . . . . .	56
2. Síntesis de 5-metoxi-3-pirrolin-2-ona y derivados . . . . .	60
3. Estructura de la 5-hidroxi-3-pirrolin-2- ona y derivados . . . . .	61
4. Cicloadiciones a la 5-hidroxi- y 5-metoxi -3-pirrolin-2-ona . . . . .	71
C. Reacción de pseudoesteres con arilaminas .	73
D. Reacción de pseudoesteres con fenilhidra- zina . . . . .	80
<u>PARTE EXPERIMENTAL</u> . . . . .	95
I. FOTOOXIGENACION DE FURANOS . . . . .	97
A. Fotooxigenación de furano en metanol . . .	97
3,4-Epoxibutirolactona . . . . .	100

Acido 3-hidroxi-3-formilpropiónico . . . . .	101
3-Hidroxi-4,4-dimetoxibutirato de metilo . . .	102
B. Fotooxigenación de 3-metilfurano en metanol. .	103
C. Fotooxigenación de 2-metilfurano . . . . .	106
1. En metanol a temperatura ambiente . . . . .	106
2-Metoxi-2-metil-5-hidroperoxi-2,5-dihidro- furano . . . . .	107
Pseudoester metílico del ácido acetilacrí- lico . . . . .	109
2. En benceno-éter de petróleo . . . . .	110
D. Fotooxigenación de 2,5-dimetilfurano . . . . .	111
1. En metanol a temperatura ambiente . . . . .	111
2-Metoxi-5-hidroperoxi-2,5-dimetil-2,5-di- hidrofurano . . . . .	112
2. En benceno-éter de petróleo . . . . .	113
E. Fotooxigenación de ácidos furoicos en metanol	115
1. Fotooxigenación de ácido 2-furoico. Obten- ción del ácido <u>cis</u> -3-formilacrílico . . .	115
2. Fotooxigenación del ácido 3-metil-2-fu - roico. Obtención del ácido 2-metil- <u>cis</u> -3- formilacrílico . . . . .	117

II.	SINTESIS DE ALGUNOS HETEROCICLOS NITROGENADOS	121
A.	Derivados de Piridazina . . . . .	121
	1. 3(2H)-piridazinona . . . . .	121
	2. 4-Metil-3(2H)-piridazinona . . . . .	121
	3. 6-Metil-3(2H)-piridazinona . . . . .	122
	4. 3,6-Dimetilpiridazina . . . . .	123
B.	Derivados de Pirrolinona . . . . .	124
	1. Síntesis de 5-hidroxi-3-pirrolin-2-ona y	
	derivados . . . . .	124
	Datos analíticos de las 5-hidroxi-3-pirrolin	
	2-onas . . . . .	125
	Pseudoester metílico del ácido 3-formilpro -	
	piónico . . . . .	129
	Pseudoester metílico del ácido 2-metil-3-	
	formilpropiónico . . . . .	130
	Pseudoester metílico del ácido 2-formil-4,5-	
	dimetil- $\Delta^4$ -ciclohexencarboxílico . . . . .	131
	Datos analíticos de las 5-hidroxi-3-pirrolin	
	2-onas . . . . .	132
	2. Síntesis de 5-Metoxi-3-pirrolin-2-ona y de-	
	rivados . . . . .	134



Datos analíticos de las 5-metoxi-3-pirro - lin-2-onas . . . . .	134
Datos analíticos de las 5-Metoxi-3-pirro lidin-2-onas . . . . .	139
4. Cicloadiciones a la 5-hidroxi y 5-metoxi- 3-pirrolin-2-ona . . . . .	141
a) Reacción de Diels-Alder con ciclopen- tadieno . . . . .	141
b) Reacción con diazometano . . . . .	143
C. Reacción de pseudoesteres con arilaminas . . .	144
1. Reacción del pseudoester metílico del ácido <u>cis</u> -3-formilacrílico con anilina . . . . .	144
a) Pseudoester metílico del ácido 3-fenil- amino-3-formilpropiónico . . . . .	144
2. Reacción del pseudoester metílico del áci- do <u>cis</u> -3-formilacrílico con <u>p</u> -toluidina . .	146
a) Pseudoester metílico del ácido <u>p</u> -tolil- amino-3-formilpropiónico . . . . .	146
3. Reacción del pseudoester metílico del ácido 3-formilpropiónico con anilina . . . . .	148
1-fenil-5-fenilamino-3-pirrolidin-2-ona . .	148

D. Reacción de pseudoesteres con fenilhidrazina . 149

1. Derivados de N-fenilamino-5-fenilhidrazino

-3-pirrolin-2-ona . . . . . 149

Fenilhidrazida-fenilhidrazona del ácido -

2-metil-3-formilpropiónico . . . . . 152

Fenilhidrazida-fenilhidrazona del ácido -

2-metil-cis-3-formilacrílico . . . . . 154

2. N-fenilamino-5-azofenil-3-pirrolidin-2-

onas . . . . . 155

CONCLUSIONES . . . . . 159

BIBLIOGRAFIA . . . . . 169

## INTRODUCCION

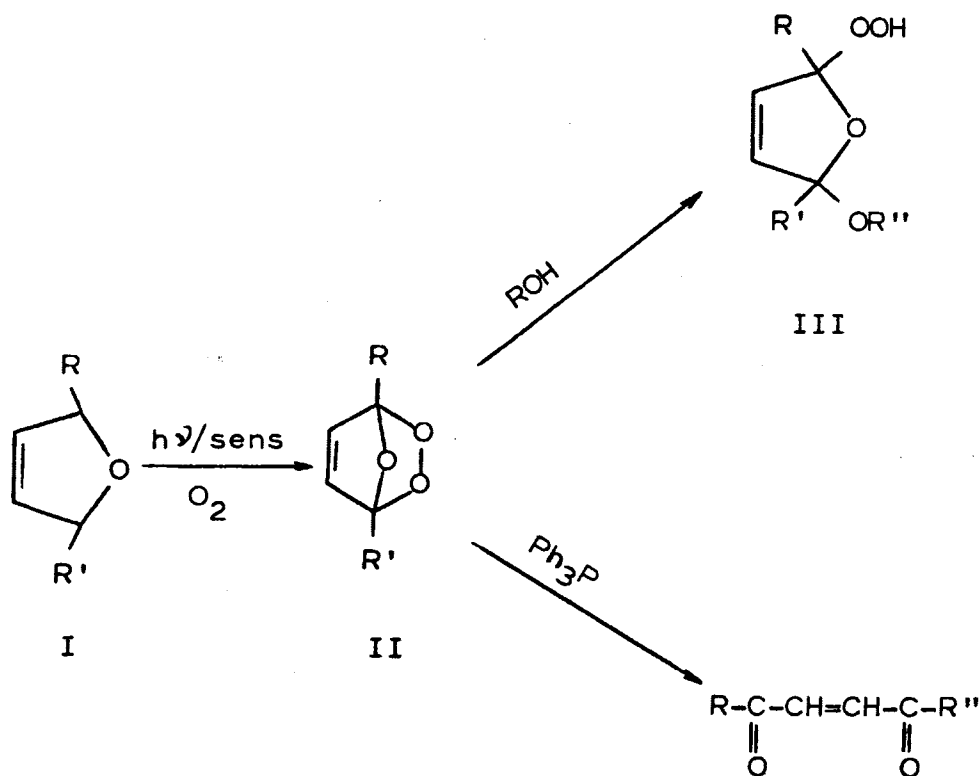


La síntesis diénica fotoquímica con oxígeno singulete, transcurre con facilidad en el furano y sus derivados y constituye un método de preparación de pseudoesteres 3-acilacrílicos (1) (2) (3) (4) (5) (6), los cuales han sido utilizados ya anteriormente como punto de partida para la preparación de algún heterociclo nitrogenado (7) (8).

Igualmente se ha realizado la fotooxigenación sensibilizada del pirrol (9) y más recientemente la de pirro - les fenil (10) (11) (12) (13) (14) y alquilsustituídos - (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) - (26), que conduce a 5-hidroxi-3-pirrolin-2-onas, aunque - la formación de un gran número de productos limita el rendimiento de las primeras.

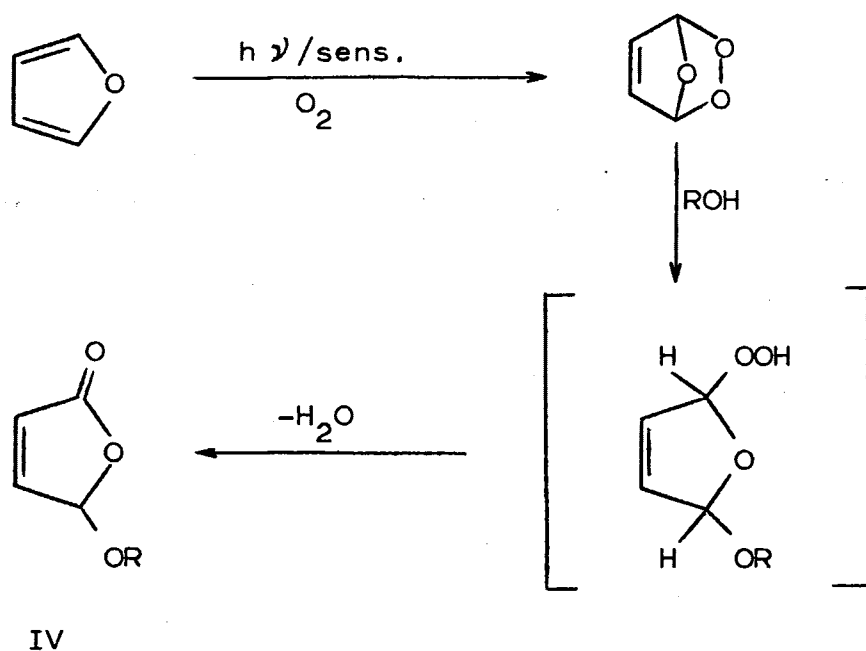
La fotooxigenación sensibilizada de furanos transcurre a través de un peróxido cíclico, formado en la adición 1,4 del oxígeno singulete al sistema diénico de los furanos. Estos peróxidos de tipo ozónido en general no pueden aislarse, si bien la presencia de grupos metilo en las posiciones 2 y/o 5 aumenta su estabilidad. Sin embargo se han estudiado algunas transformaciones; así, reaccionan con

los alcoholes para dar alcohoxihidroperóxidos de tipos III, se pueden reducir con trifenolfosfina conduciendo a los correspondientes compuestos dicarbonílicos y también es posible su dimerización cuando se abandonan sus soluciones a temperatura ambiente (27).



Los alcohoxihidroperóxidos III, obtenidos en la reacción con alcoholes, dan por hidrogenación los compuestos dicarbonílicos saturados y por hidrólisis los compuestos dicarbonílicos insaturados. La estabilidad de los alcohoxihidroperóxidos permite su aislamiento en estado sólido.

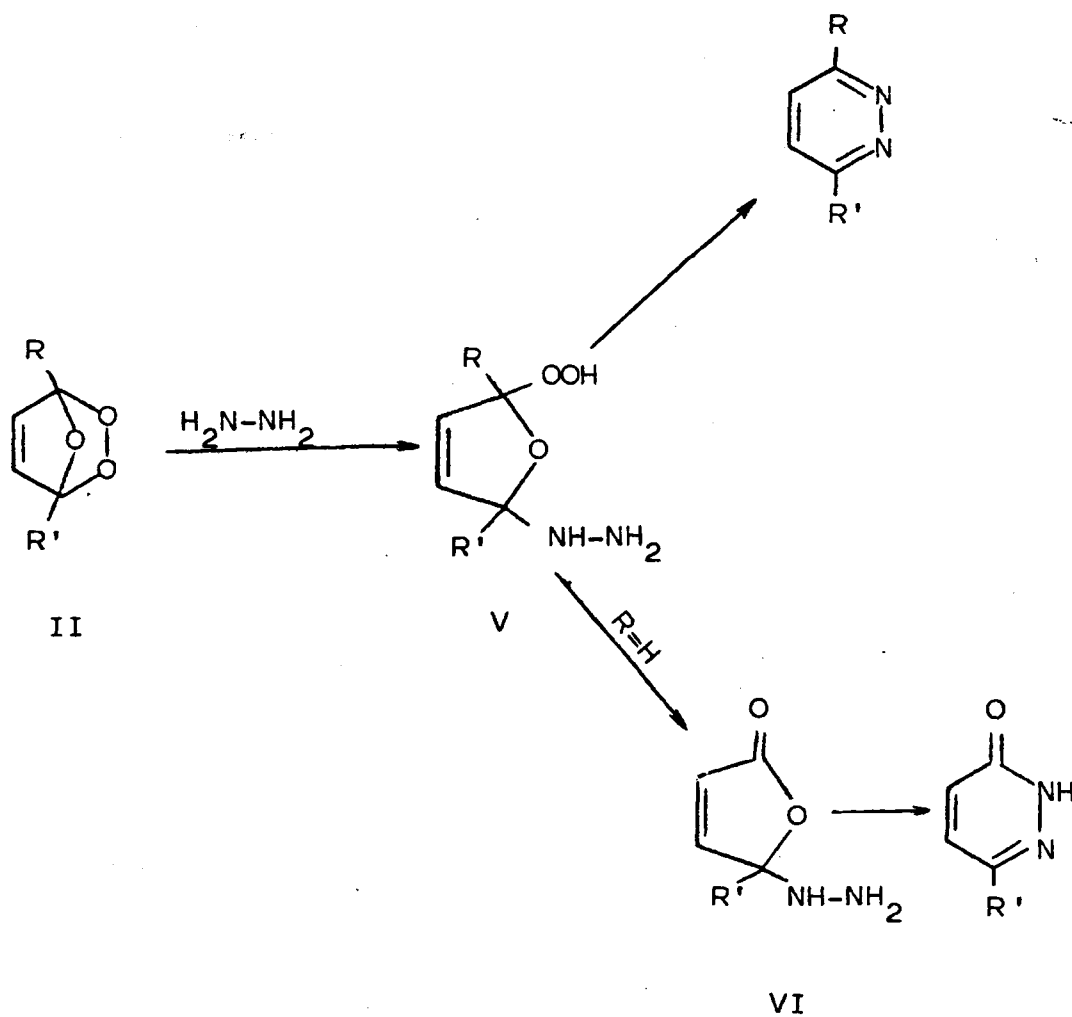
En el caso de furanos con las posiciones 2 y 5 sin sustituyentes alquilo, los peróxidos de tipo II son muy inestables y solo se pueden aislar cuando se realiza la fotooxigenación a muy baja temperatura ( $-80^{\circ}\text{C}$ ) (3). En el caso del propio furano el proceso conduce al pseudoéster - 3-formilacrílico (IV), originado según Schenck por reacción del ozónido con metanol, a baja temperatura.



En este trabajo nos propusimos la caracterización de los productos formados en la fotooxigenación sensibilizada de diversos tipos de furanos, operando en distintas condiciones, así como el estudio de la reactividad de todos ellos, en especial de los peróxidos de tipo II y III y de

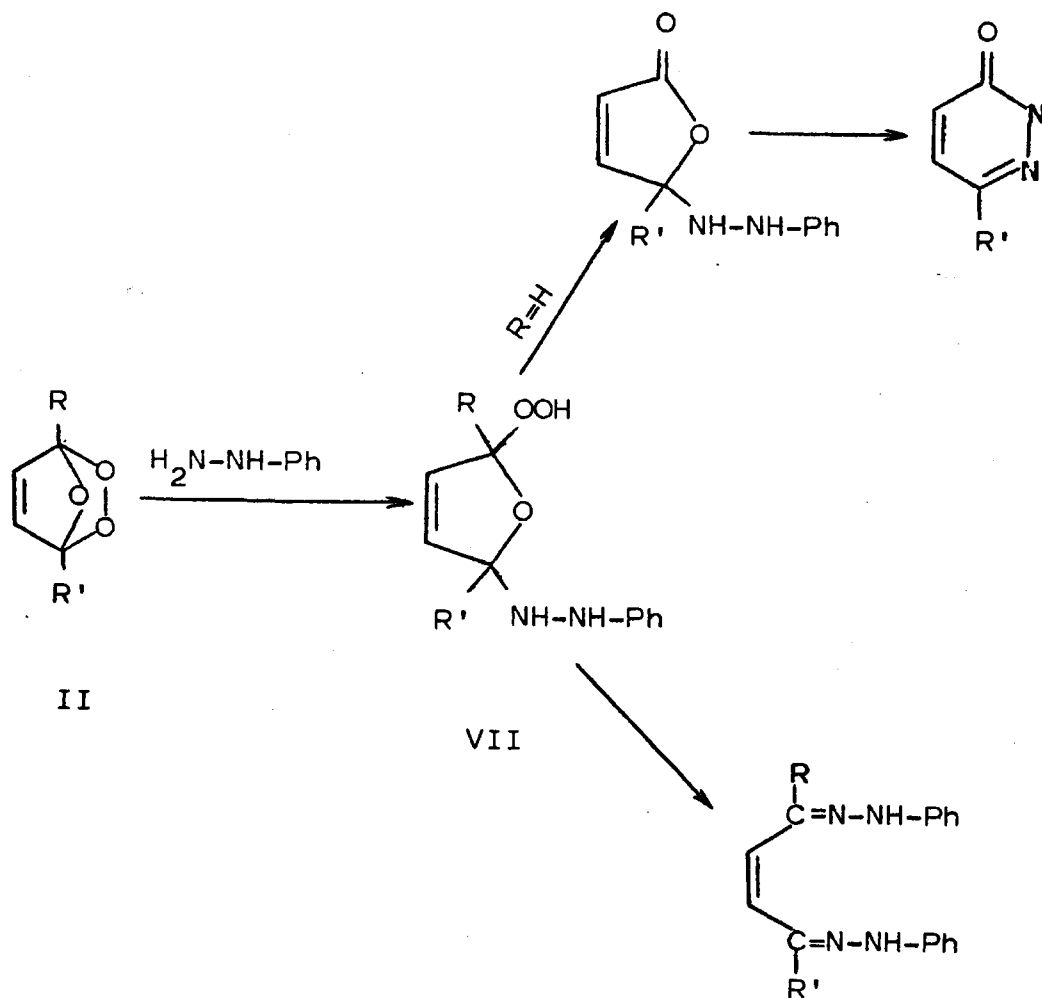
los pseudoesteres de tipo IV frente a diversos nucleófi -  
los tales como amoniaco, aminas, hidrazina o hidrazinas -  
sustituidas.

Así por ejemplo la reacción de los peróxidos tipo -  
ozónido (II) con hidrazina podría conducir a un hidroperó -  
xido V, el cual evolucionaría posteriormente hacia la for -  
mación de piridazina, o se transformaría en VI, que por -  
ciclación daría piridazinona (cuando  $R=H$ ).

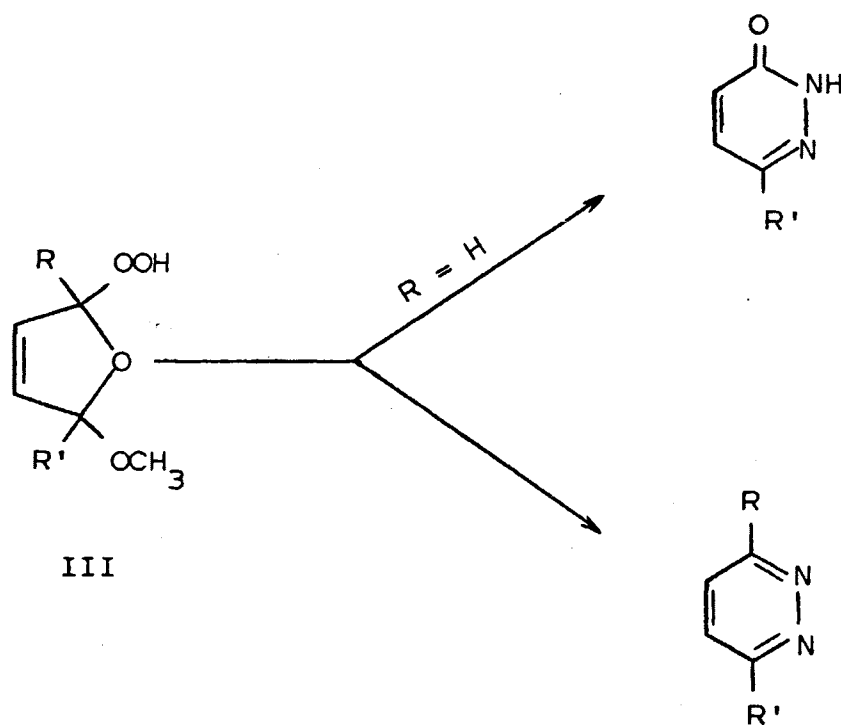




En el caso de la fenilhidrazina u otras hidrazinas sustituidas podría llegarse, por ejemplo, a la N-fenilpiridazinona a través del hidropéroxido intermedio VII ( si  $R=H$ ), si bien la reacción podría seguir con dos moles de reactivo, a la dihidrazona.

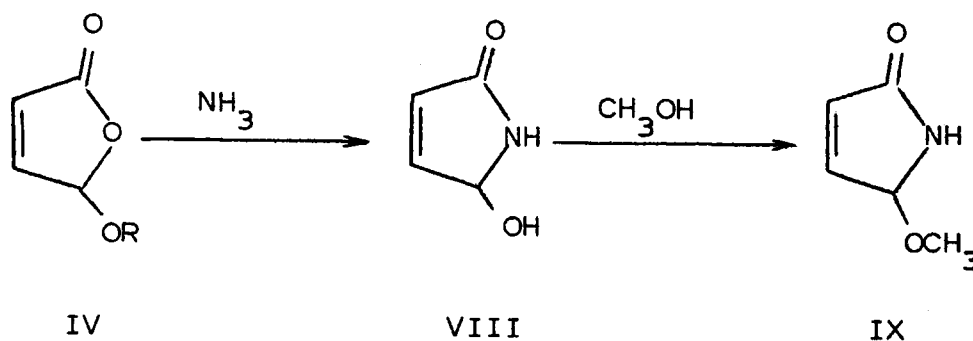


En forma análoga se estudiará también la reacción de los hidroperóxidos de tipo III, que se forman cuando la fotooxigenación de furanos se lleva a cabo en alcohol. La reacción de dichos productos con hidrazinas podría conducir también a derivados de piridazinona o bien a las propias piridazinas.

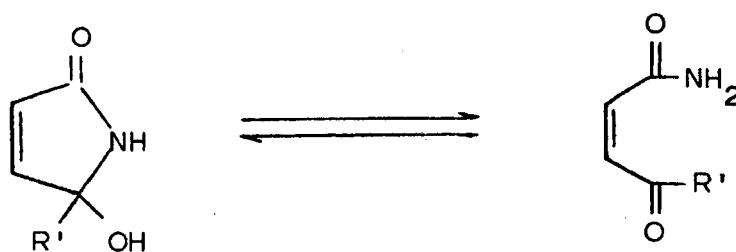


Finalmente, se trataba también de ampliar el estudio de la reacción con nucleófilos de los pseudoesteres 3-acilacrílicos de tipo IV, que son los productos finales de la fotooxigenación sensibilizada de furanos en medio alcohólico; así, parecía posible la formación de las 5-hidroxi-3-

pirrolin-2-onas por amonolisis de los pseudoesteres 3-acil-acríficos.

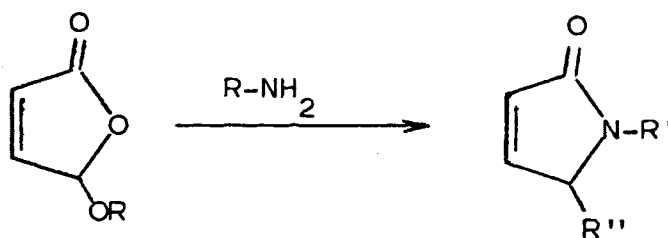


Las hidroxipirrolinonas, dada la posible existencia de dos formas, una cíclica de hidroxilactama y otra abierta de  $\gamma$ -oxoamida, constituyen ejemplos interesantes de la tautomería anillo-cadena.



Por ello permitirán estudiar esta tautomería e intentar condiciones de obtención de los derivados de la forma cíclica como por ejemplo IX.

También se estudiará la reacción con aminas, en las que es de esperar que se formen análogamente pirrolinonas N-sustituidas.



Por último se llevará a cabo también la reacción con fenilhidrazina, en la que cabría esperar la formación de - N-fenilpiridazinonas o bien de pirrolinonas N-fenilamino - sustituidas.

## C A P I T U L O I

### FOTOOXIGENACION DE FURANOS



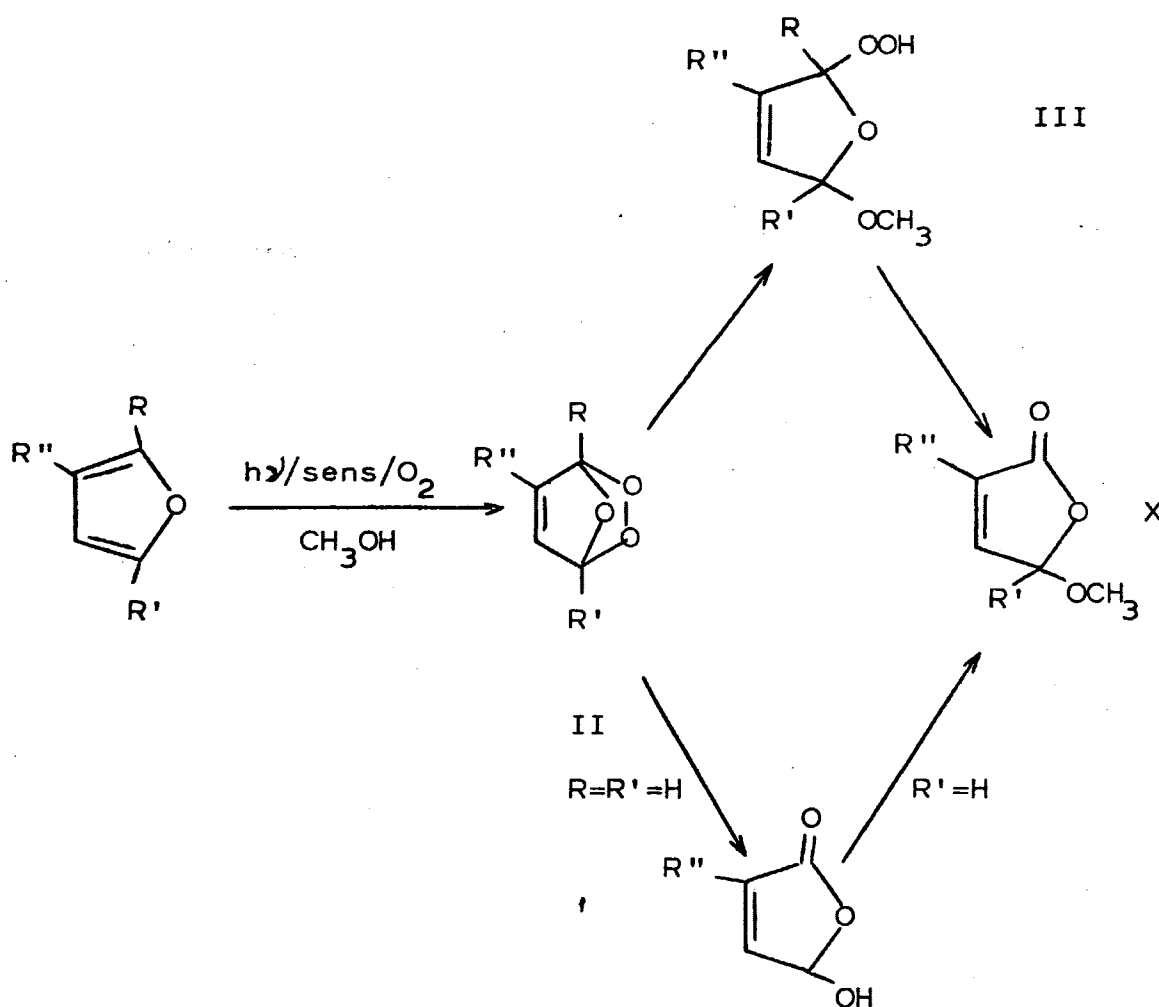
## I. FOTOOXIGENACION DE FURANOS

La reacción de fotooxigenación sensibilizada del furano y derivados transcurre a través de un peróxido cíclico (II) formado en la adición 1,4 del oxígeno singulete al furano y derivados, análoga a la adición 1,4 en ciclodienos. Estos peróxidos de tipo ozónido son extremadamente inestables y han sido aislados en muy pocos casos (3)(28) (29), llevando a cabo las reacciones a muy baja temperatura.

Los peróxidos de tipo ozónido pueden reaccionar con metanol, formando los correspondientes metoxihidroperóxidos (III) los cuales presentan distinta estabilidad (30) según la naturaleza de los sustituyentes R y R'; cuando R y/o R' son metilos, la estabilidad es grande y se ha conseguido aislarlos en estado sólido. La formación como productos finales de los pseudoesteres (X) se supone que tiene lugar a partir de estos metoxihidroperóxidos. Sin embargo, en el caso de que R y R' sean hidrógenos, no se ha conseguido caracterizar los metoxihidroperóxidos, ni siquiera demostrar su formación. Es posible que en este caso, dada la poca estabilidad del peróxido de tipo ozónido, éste se isomerice,

conduciendo, p. ej., al ácido cis-3-formilacrílico, el --  
cual por reacción con metanol, en presencia de un catalizador  
ácido, se transforma en el correspondiente pseudoester.

Por ello nos pareció de interés un estudio previo de  
los posibles intermediarios que se forman durante la fotooxi-  
genación sensibilizada de diversos tipos de furanos susti-  
tuidos.





#### A. Fotooxigenación de furano en metanol

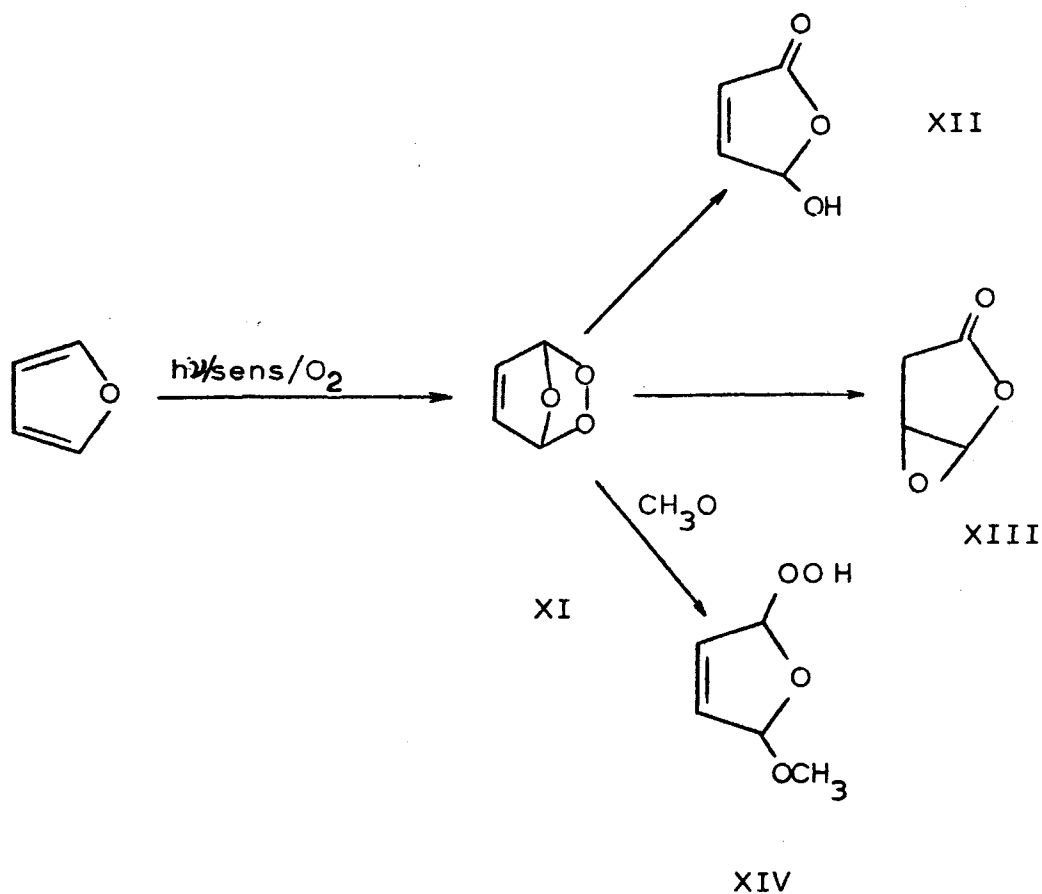
La fotooxigenación del furano se realiza en metanol a temperatura ambiente, con Rosa Bengala como fotosensibilizador y el curso de la reacción se sigue por cromatografía gas-líquido, manteniendo la irradiación hasta desaparición del producto de partida; es interesante que, en estas condiciones, y mediante dicha técnica, no se detecta la formación del pseudoester formilacrílico, que solo aparece como una impureza. Eliminado el metanol a temperatura ambiente, queda un residuo líquido, cuyo comportamiento en cromatografía de capa fina nos muestra la existencia de dos compuestos fundamentales, así como impurezas de mayor  $R_f$ . El espectro IR de la mezcla bruta presenta una banda a  $3400\text{ cm}^{-1}$  atribuible a  $-\text{OH}$  y bandas a  $1790$  y  $1760\text{ cm}^{-1}$  de  $\text{C}=\text{O}$  lactónico, así como a  $1620\text{ cm}^{-1}$  de  $\text{C}=\text{C}$ .

En el espectro de RMN de la mezcla bruta se aprecia - que las señales del compuesto que se encuentra en mayor proporción corresponden a las del ácido cis-3-formilacrílico (XII) (31).

Por extracción de la mezcla bruta con bicarbonato se obtiene el segundo componente, el cual se purifica por cromatografía sobre placa fina preparativa, notándose que el

producto sufre una ligera descomposición.

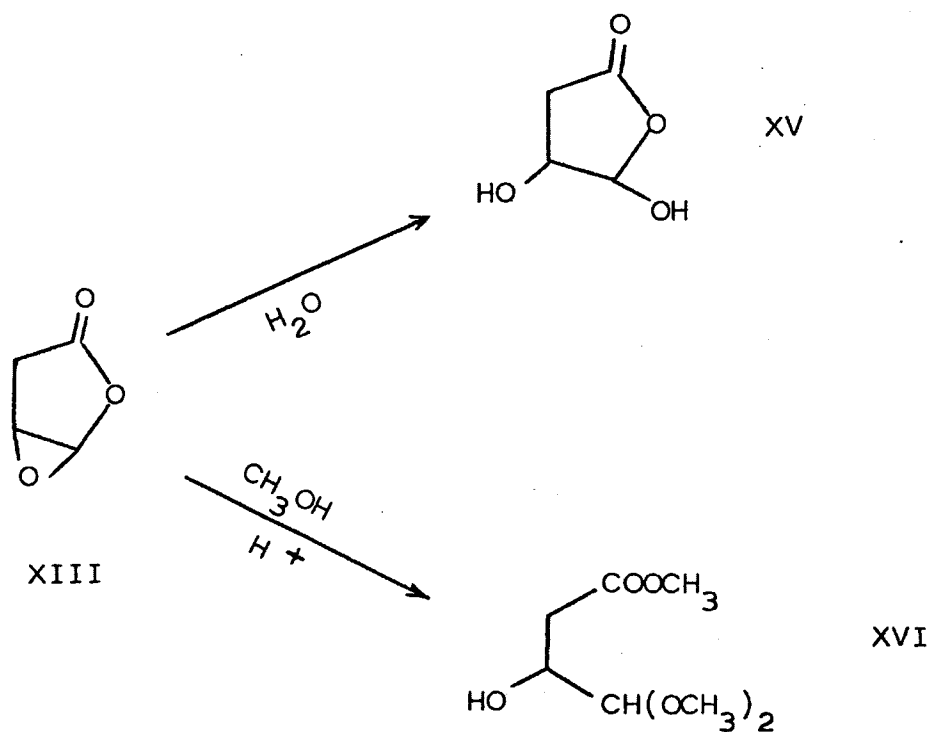
El espectro IR de este segundo componente presenta una banda a  $1790\text{ cm}^{-1}$  que apoya una estructura de  $\gamma$ -lactona saturada y a partir de los datos de RMN se le ha asignado la estructura XIII. En efecto, el espectro de RMN presen



ta un doblete ( $J=2\text{ Hz}$ ) a  $\tau$  4,36 debido al protón en  $C_4$ ; un multiplete centrado a  $6,16\tau$  correspondiente al protón en  $C_3$  y un doblete ( $J=1,4\text{ Hz}$ ) a  $7,18\tau$  debido a dos protones en  $C_2$ .

La asignación de estas señales se ha confirmado mediante -  
doble resonancia.

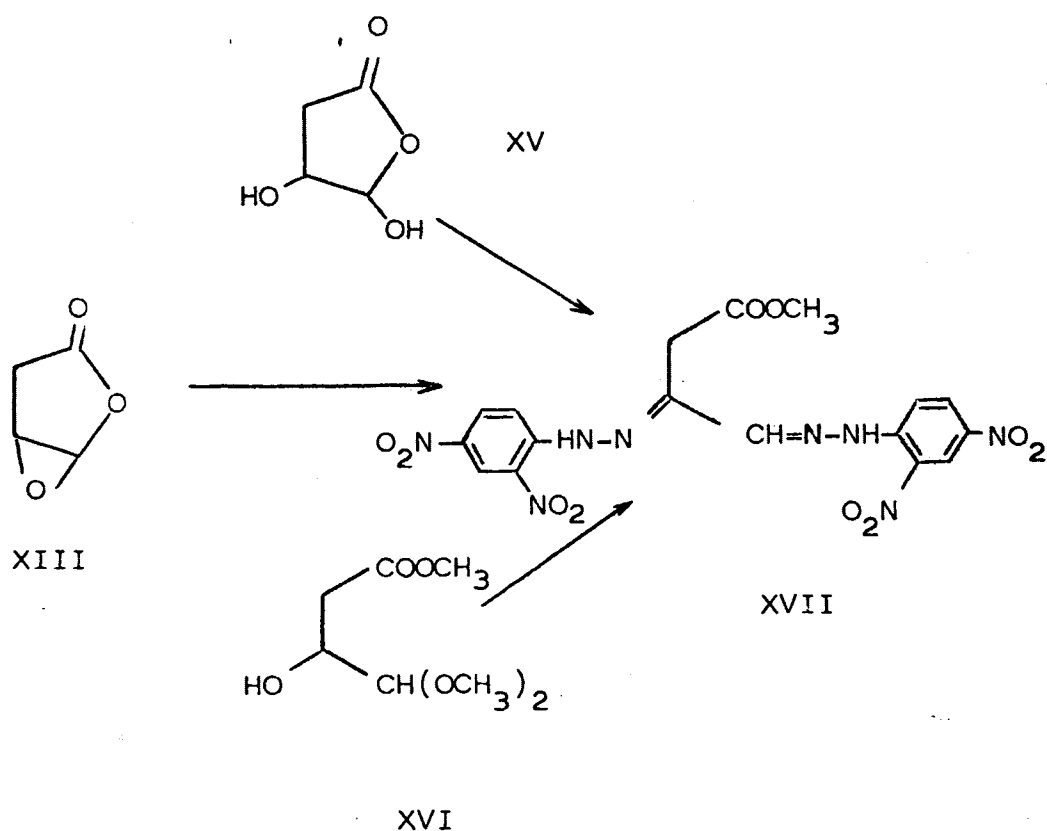
La estructura XIII se ha demostrado además mediante reacciones químicas. La hidrólisis de la 3,4-epoxibutiro-lactona por ebullición con agua durante 30 minutos, nos -  
conduce al ácido 3-hidroxi-3-formilpropiónico XV de punto de fusión 153-155°C, que según se deduce de su espectro IR se encuentra en su forma abierta; si bien en disolución de DMSO-d<sub>6</sub> de acuerdo con el espectro de RMN parece posible -  
la existencia de dos formas tautómeras.



La reacción de la 3,4-epoxibutirolactona con metanol en medio ácido confirma igualmente su estructura. La reacción de metanolisis a reflujo durante 2 horas conduce al 3-hidroxi-4,4-dimetoxibutirato de metilo (XVI). La estructura de este último se demuestra por su análisis, espectro IR que presenta una banda de vibración de tensión del -OH a  $3400\text{ cm}^{-1}$ , y la vibración de tensión del C=O ester a  $1730\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de RMN presenta un multiplete entre 7,5-7  $\tau$  debido a los dos protones metilénicos en  $C_2$ ; un multiplete entre 5,9-6,3  $\tau$  correspondiente al protón en  $C_3$ ; un doblete ( $J=5,7\text{ Hz}$ ) a 5,82  $\tau$  correspondiente al protón acetático en  $C_4$ , y tres singuletes a  $\tau$  4,8, 6,4, 6,65 debidos a -OH en  $C_3$ , metoxicarbonilo y los dos metoxilos acetáticos respectivamente.

La reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina en solución metanólica ácida de la 3,4-epoxibutirolactona (XIII) así como del ácido 3-hidroxi-3-formilpropiónico (XV) y del 3-hidroxi-4,4-dimetoxibutirato de metilo (XVI) conduce a la bis-2,4-dinitrofenilhidrazona del 3-oxo-4,4-dimetoxibutirato de metilo, idéntica a la obtenida por un procedimiento diferente (31).

Aunque solo se han aislado como productos fundamental



les de la irradiación del furano, el ácido cis-3-formilacrílico (XII) y la 3,4-epoxibutirolactona (XIII), pensando en la existencia de posibles peróxidos intermedios inestables, que se alterarán en el proceso de aislamiento, se ha estudiado la reacción con hidrazinas de la solución metanólica inmediatamente después de efectuada la fotooxigenación.

Cuando la solución metanólica se hace reaccionar con un exceso de fenilhidrazina en medio acético, se obtiene,

al diluir con agua, una pequeña cantidad de un sólido que funde a 135°C. Su espectro UV presente un máximo intenso a 394 m $\mu$ , que está de acuerdo con el esperado para una bis-fenilhidrazona fuertemente conjugada. Por otra parte, el espectro IR no presenta banda carbonílica y el espectro -RMN está de acuerdo con que se trate de la bis-fenilhidrazona del 1,2-diformiletileno (32), ya que presenta un singulete a  $\tau$  -0,33 correspondiente a los dos protones de tipo NH; un multiplete entre 2,19-2,38  $\tau$  que integra los dos protones de tipo -CH=N y otro multiplete entre  $\tau$  2,63-3,48 que integra los protones aromáticos y los dos olefínicos.

Por una nueva dilución de las aguas madres precipita un sólido de punto de fusión 155°C., que coincide en sus características y espectros IR y RMN con la fenilhidrazona del ácido cis-3-formilacrílico.

La obtención de la bis-fenilhidrazona del 1,2-diformiletileno puede explicarse, por la presencia en la solución de algo de metoxihidroperóxido XIV o del peróxido de tipo ozónido XI, como tal o en forma de polímero.

En las condiciones en que se ha realizado la reacción, a temperatura ambiente y en medio ácido débil, la epoxilactona XIII no reacciona con la fenilhidrazina.

La reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina dió resultados semejantes. Cuando la solución metanólica se hace - reaccionar con dicho reactivo en medio metanólico ácido, - precipita rápidamente un sólido rojo; al cabo de una hora precipita un producto amarillo. Cuando la reacción se lleva a cabo a ebullición durante media hora se obtiene un - tercer producto que difiere en su comportamiento sobre capa fina de los dos anteriores.

El sólido rojo que precipita en primer lugar no muestra en su espectro IR banda carbonílica, y el espectro UV presenta un máximo a  $372\text{ m}\mu$ ; estos datos concuerdan con - los de la bis-2,4-dinitrofenilhidrazona del 1,2-diformil - etileno y además es idéntica a la obtenida en las mismas - condiciones a partir del 2,5-dimetoxi-dihidrofurano. Su - formación se debe posiblemente a la presencia de impurezas de material peroxídico.

El producto amarillo se ha caracterizado como la 2,4-dinitrofenilhidrazona del trans-3-formilacrilato de metilo, formada a partir del ácido cis-3-formilacrílico por esterificación e isomerización en las condiciones de la reacción.

El tercer producto obtenido coincide con la bis-2,4-dinitrofenilhidrazona del 3-oxo-4,4-dimetoxibutirato de me

tilo, formada, según se indicó, a partir de la 3,4-epoxi-butirolactona.

La reacción de la solución metanòlica irradiada con 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido acético-ácido sulfúrico-agua conduce a las 2,4-dinitrofenilhidrazonas de los este-res metílicos de los ácidos cis y trans-3-formilacrílicos (33) y a la bis-2,4-dinitrofenilhidrazona del 1,2-diformi-letileno.

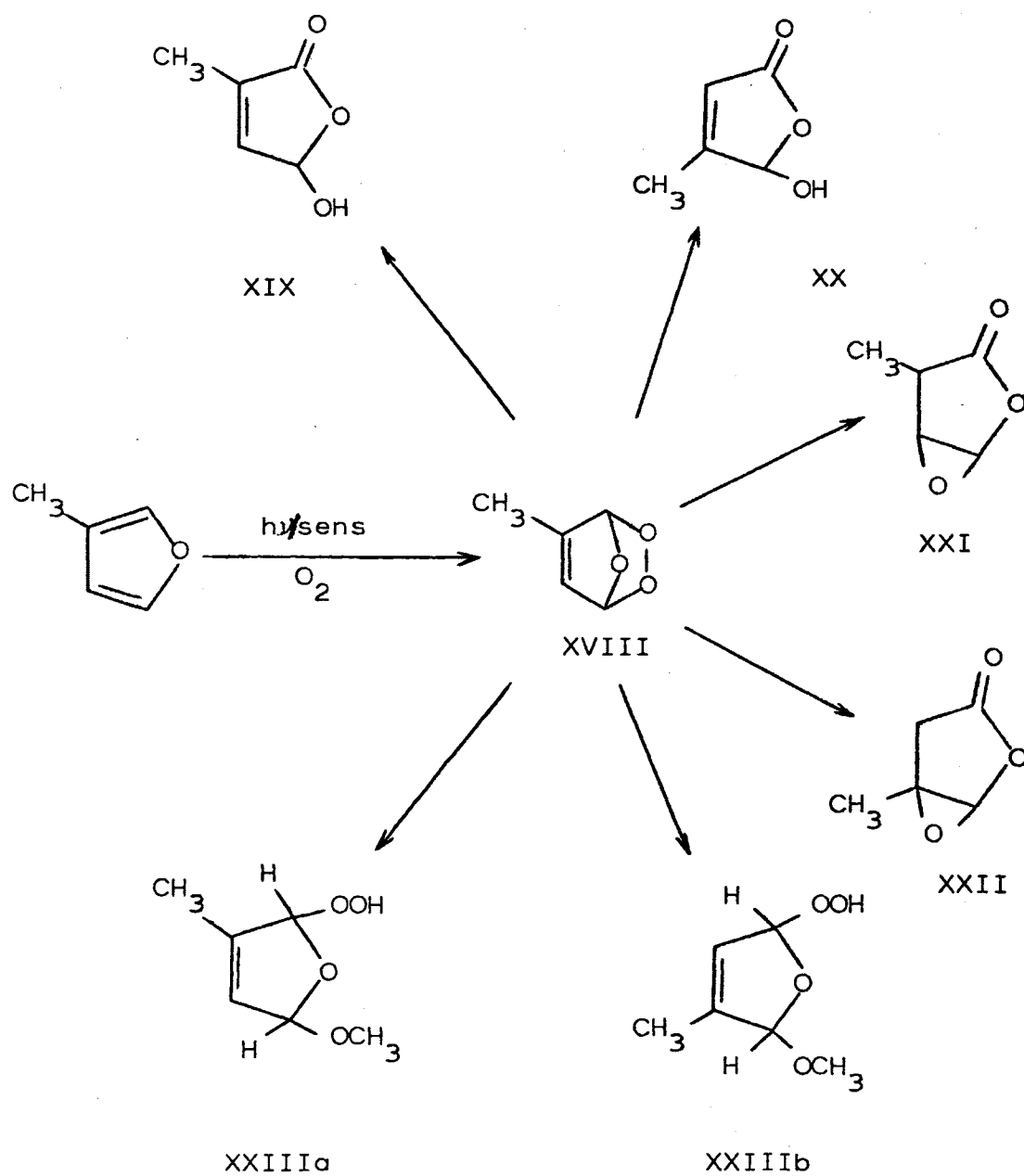
#### B. Fotooxigenación de 3-metilfurano en metanol

La fotooxigenación sensibilizada del 3-metilfurano se realiza en las mismas condiciones del caso anterior. Por -concentración de la solución metanòlica queda un residuo -líquido cuya cromatografía en capa fina muestra la existen-cia de varios productos. El espectro IR de la mezcla bruta presenta una banda a  $3350\text{ cm}^{-1}$  atribuible a -OH y bandas a  $1790$  y  $1760\text{ cm}^{-1}$  de C=O lactónico, así como a  $1660\text{ cm}^{-1}$  de C=C.

En el espectro de RMN de la mezcla bruta se aprecia que las señales del compuesto que se encuentra en mayor pro-porción corresponden a las del ácido 2-metil-cis-3-formil -



acrílico XIX (4); igualmente se observan las del ácido 3-metil-cis-3-formilacrílico (XX) (34), aunque se encuentra



en muy pequeña proporción. El otro producto que se encuentra en mayor proporción presenta las siguientes señales, que están de acuerdo con una estructura de epoxilactona - XXI, análoga a XIII; un doblete a 4,38  $\tau$  debido al protón en C<sub>4</sub>; a 6,18  $\tau$  un multiplete correspondiente al protón en C<sub>3</sub>; entre  $\tau$  6,95-7,19 un multiplete debido al protón C<sub>2</sub> y un doblete (J=6,6 Hz) a 8,64  $\tau$  debido al CH<sub>3</sub>. También se encuentra en una proporción muy pequeña un segundo producto con estructura de epoxilactona XXII y que presenta una señal ancha a 4,40  $\tau$  debida al protón en C<sub>4</sub>; un singulete a 7,2  $\tau$  correspondiente a los dos protones en C<sub>2</sub> y el CH<sub>3</sub> aparece como un singulete a 8,4  $\tau$ . En este caso basándose en el espectro de RMN puede admitirse la presencia de metoxihidroperóxidos, ya que aparecen señales a  $\tau$  4,2; - 6,52 y 8,14 que podrían estar de acuerdo con una estructura de metoxihidroperóxido XXIII.

Por un proceso análogo al utilizado en el caso del - furano se ha conseguido separar los dos ácidos de la fracción neutra, si bien no se ha llevado a cabo el aislamiento de los compuestos.

La reacción de la solución metanólica con un exceso de fenilhidrazina, en ácido acético, origina al diluir con

agua, un sólido cuyo espectro UV presenta un máximo a 400  $m\mu$  que está de acuerdo con lo esperado para una bis-fenilhidrazona conjugada. Por otra parte los espectros IR y RMN están de acuerdo con que se trate de la bis-fenilhidrazona de la 2-metil-3-formilacroleína, formada posiblemente a partir de los metoxihidroperóxidos XXIII.

Por posterior dilución de las aguas madres precipita un sólido de punto de fusión 145°C, que coincide con la -fenilhidrazona del ácido 2-metil-3-formilacrílico, comprobado por su punto de fusión mixto, así como por sus espectros IR y RMN.

Si la solución metanólica bruta se hace reaccionar - con 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido acético-ácido sulfúrico-agua, precipita un producto rojo cuyo espectro IR no presenta banda carbonílica y el espectro UV un máximo a 370  $m\mu$ , lo que está de acuerdo con que se trate de la -bis-2,4-dinitrofenilhidrazona de la 2-metil-3-formilacroleína.

En las aguas madres precipita un sólido que coincide con las 2,4-dinitrofenilhidrazonas de los esteres metílicos de los ácidos 2-metil-cis y trans-3-formilacrílicos - (4).

En este caso no se llevó a cabo la reacción con la solución metanólica en caliente, por lo que no se ha apreciado la formación de las 2,4-dinitrofenilhidrazonas originadas en la apertura de las epoxilactonas XX y XXI.

### C. Fotooxigenación de 2-metilfurano

#### 1. En metanol a temperatura ambiente

La fotooxigenación sensibilizada de silvano (2-metilfurano) en metanol se realiza igual que en los casos anteriores y se sigue el curso de la reacción por cromatografía gas-líquido, observándose que desaparece el silvano y aparece otro nuevo producto. De acuerdo con investigaciones anteriores (27), la reacción transcurre a través del peróxido de tipo ozónido XXIV, el cual reacciona con el metanol formando el metoxihidroperóxido XXV. Por nuestra parte, se ha conseguido aislar el metoxihidroperóxido como tal, evaporando el metanol de la solución irradiada, con lo cual se separa un sólido, que recristalizado de benceno-éter de petróleo a baja temperatura presenta un punto de fusión de 80°C.

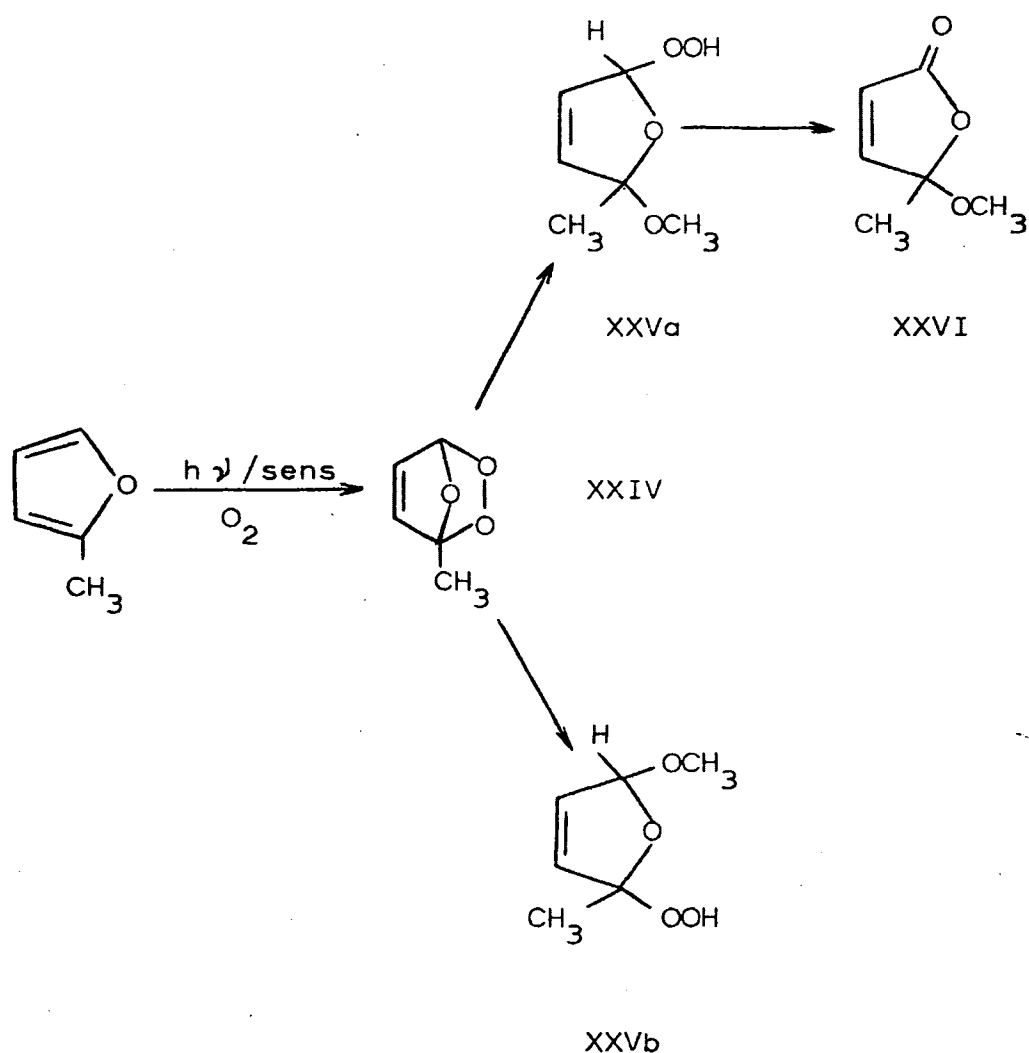
El espectro IR nos confirma que no se trata del pseu-

doester, ni del ácido acetilacrílico, puesto que no presenta banda carbonílica y por el contrario presenta una banda de OH a  $3250\text{ cm}^{-1}$ , que puede asignarse al grupo OOH del hidroperóxido.

El espectro RMN también está de acuerdo con la estructura del metoxihidroperóxido y presenta dos singuletes claros a 8,44 y 6,73  $\tau$  correspondientes al  $-\text{CH}_3$  y  $-\text{OCH}_3$  respectivamente y una señal a 3,88  $\tau$  que integra 3H, los etilénicos y el  $-\text{CH}-\text{O}$  del núcleo de dihidrofurano; no puede descartarse sin embargo la posibilidad de formación del hidroperóxido (XXVb) que no se diferenciaría fundamentalmente en su espectro RMN.

Según el esquema general aceptado para la reacción, el paso siguiente sería la transformación del 2-metil-2-metoxi-5-hidroperoxi-2,5-dihidrofurano (XXVa), probablemente facilitada por la presencia de un catalizador ácido suave ( $\text{V}_2\text{O}_5$ ), para dar el pseudoester metílico del ácido cis-3-acetilacrílico (XXVI), eliminando un mol de  $\text{H}_2\text{O}$ .

Intentamos pues dicha transformación operando en diversos disolventes (metanol, benceno, tolueno, xileno), en presencia de catalizadores ácidos; pero en todos los casos llegabamos a una mezcla de pseudoester e hidroperóxido, -



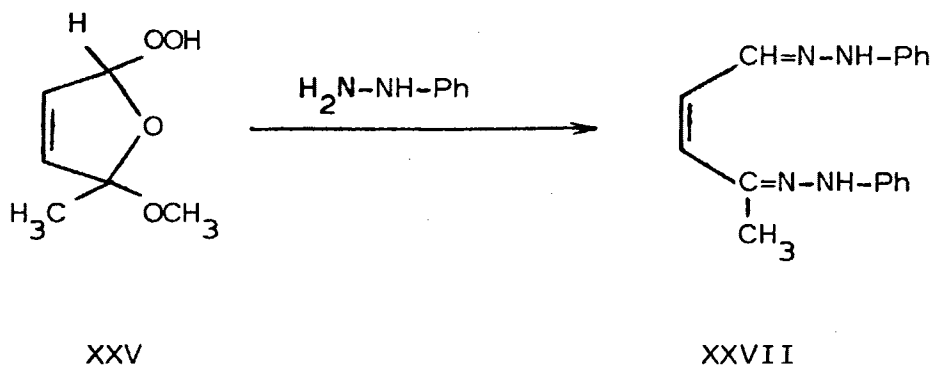
siendo este último el que se encontraba en mayor proporción. Parece ser pues que, debido a la gran estabilidad del metoxihidroperóxido, es bastante difícil la transformación, aunque esta parece producirse en el inyector de un cromatógrafo de gases, es decir a altas temperaturas, ya que el pico que aparece al cromatografiar el 2-metoxi-2-metil-5-

hidroperoxi-2,5-dihidrofurano presenta el mismo tiempo de retención que el pseudoester acetilacrílico. Esta formación de pseudoester en el cromatógrafo sucedía igualmente en el caso del mentofurano (27).

Entonces intentamos la formación del pseudoester metílico XXVI como había sido preparado el pseudoester etílico anteriormente (2) (35) (36), es decir con un gran exceso de horas de irradiación. En este caso se comprueba la formación del pseudoester, al obtener un espectro IR y RMN de la mezcla de reacción, una vez eliminado cuidadosamente el metanol a temperatura ambiente. En el espectro de RMN se aprecia la presencia de una pequeña impureza de metoxihidroperóxido que resulta muy difícil de eliminar. Por otra parte, al añadir reactivos que eliminen los restos de peróxido (como  $\text{Cl}_2\text{Sn}$ ), el pseudoester XXVI se va transformando en otros productos secundarios tales como trans-3-acetilacrilato de metilo, cis-3-acetilacrilato de metilo, levulinato de metilo y posibles productos de adición de metanol al doble enlace; toda esta serie de productos disminuye notablemente el rendimiento en pseudoester.

La reacción de la solución metanólica del metoxihidroperóxido XXV con exceso de fenilhidrazina, en medio ácido

acético, origina al diluir con agua un sólido amarillo que funde a 133°C. Su espectro UV presenta un máximo a 380 m $\mu$ , que está de acuerdo con el esperado para una bis-fenilhidrazona, muy conjugada. El análisis elemental coincide con el calculado para la bis-fenilhidrazona de la 3-acetilacroleína (XXVII). Por otra parte, el espectro IR no presenta banda carbonílica y el espectro de RMN (CCl<sub>3</sub>D) presenta un singulete a  $\tau$  8,04 correspondiente al CH<sub>3</sub>, un multiplete entre  $\tau$  3,37-3,44 correspondiente a los dos protones olefínicos y otra señal entre 2,52-3,20  $\tau$  que integra los diez protones aromáticos y el protón de tipo CH=N, lo que apoya la estructura propuesta. El espectro RMN realizado en una muestra - que lleve varias horas disuelta en cloroformo presenta va - rias señales de metilo lo que nos hace pensar la presencia de isomería sin-anti.

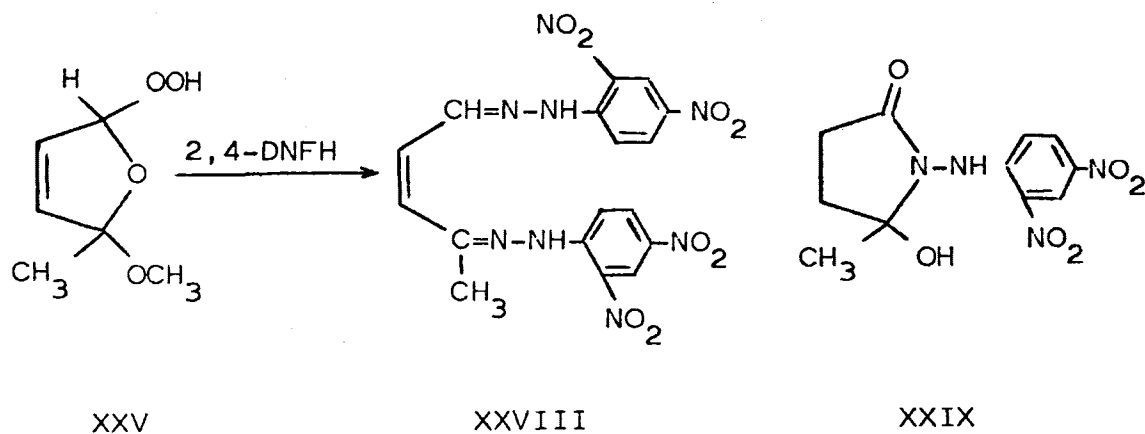


Cuando la solución metanólica del metoxihidroperóxido



XXV reacciona con 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido acético-ácido sulfúrico-agua, se obtiene un sólido rojo que recristalizado de piridina funde a  $286^{\circ}\text{C}$ . Por este dato y por su espectro IR hemos admitido que se trata de la bis-2,4-dinitrofenilhidrazona de la 3-acetilacroleína (XXVIII) que se halla descrita con características semejantes (37).

Junto con el compuesto anterior y en muy pequeña proporción aparece un sólido amarillo pálido que recristalizado de clorobenceno funde a  $180^{\circ}\text{C}$ . Por su análisis elemental, espectros IR y UV, al presentar el primero banda de  $\text{C}=\text{O}$  - hacia  $1700\text{ cm}^{-1}$  y ser el segundo análogo al de un compuesto aromático como la propia 2,4-dinitrofenilhidrazina, con máximos de absorción a 220, 256 y  $326\text{ m}\mu$ ; así como el espectro de RMN que no presenta protones olefínicos y si una



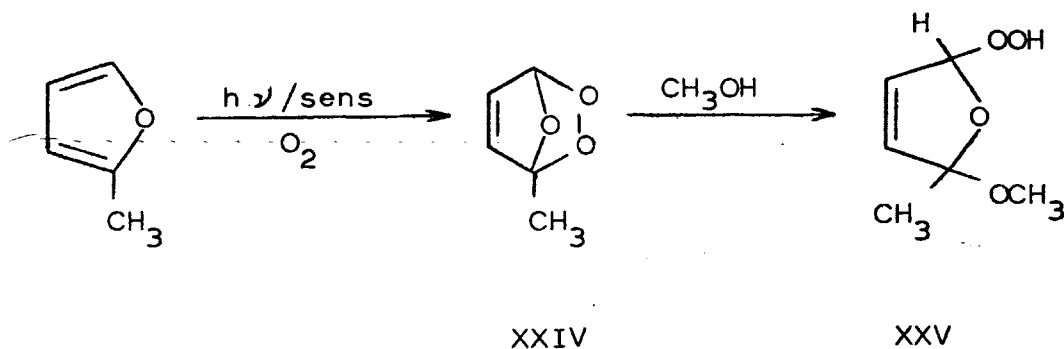
señal entre 7,1 y 7,7  $\tau$  correspondiente a los cuatro protones en C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub>, nos hace pensar que se trata de un derivado del ácido levulínico del tipo XXIX.

2. En benceno-éter de petróleo a baja temperatura

Teniendo en cuenta la mayor estabilidad de los peróxidos de tipo ozónido en el caso de furanos con sustituyentes en posiciones 2 y/ó 5, que permite trabajar a temperaturas del orden de -25°C, no tan bajas como en el caso del propio furano (-80°C), se llevó a cabo la fotooxigenación del 2-metilfurano en un disolvente inerte (benceno-éter de petróleo) a -20°C y en presencia de dinaftilentiófenos como fotosensibilizador. Se trataba con ello de obtener los peróxidos de tipo ozónido y estudiar su reactividad frente a ciertos nucleófilos. Dada la relativa inestabilidad del ozónido en estado sólido, no se ha intentado su aislamiento y siempre se han ensayado las reacciones en sus soluciones.

Cuando la solución que contiene el ozónido XXIV se hace reaccionar con metanol se forma el 2-metoxi-2-metil-5-hidroperoxi-2,5-dihidrofurano (XXV), cuya formación puede -

comprobarse al inyectar una muestra de la solución en el cromatógrafo de gases, en el que aparece un producto cuyo tiempo de retención coincide con el del pseudoéster 3-acetilacrílico. El producto aislado coincide en su punto de fusión, así como espectro IR con el metoxihidroperóxido - XXV.



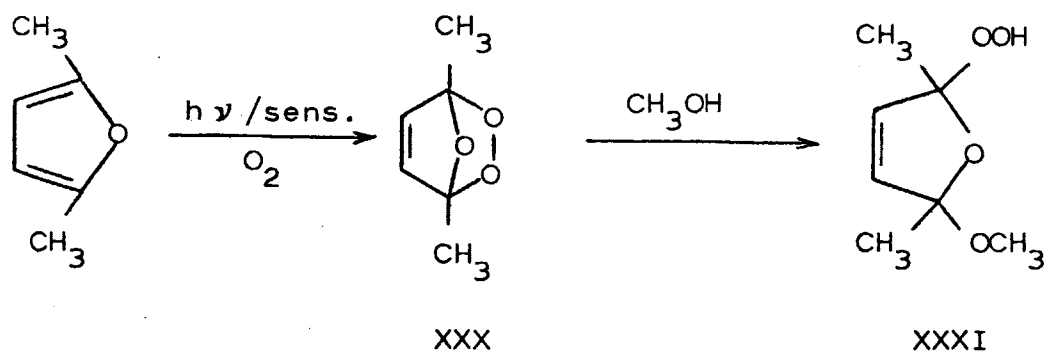
La reacción de la solución que contiene el ozónido - con 2,4-dinitrofenilhidrazina conduce a los mismos productos que los obtenidos en la reacción con dicho reactivo del 2-metoxi-2-metil-5-hidroperoxi-2,5-dihidrofurano.

#### D. Fotooxigenación de 2,5-dimetilfurano

##### 1. En metanol a temperatura ambiente

Se realiza la fotooxigenación sensibilizada del 2,5-

dimetilfurano y se sigue el curso de la reacción por cromatografía gas-líquido, observándose que desaparece el producto de partida y aparecen otros tres nuevos productos de mayor tiempo de retención. En las mismas condiciones del 2-metilfurano se ha conseguido aislar el metoxi-hidroperóxido XXXI, como un sólido de punto de fusión 72°C. El espectro IR nos confirma la ausencia de compuestos carbonílicos puesto que no presenta banda de C=O y por el contrario presenta una banda de -OH a  $3330\text{ cm}^{-1}$  que puede ser atribuida al grupo -OOH del hidroperóxido.

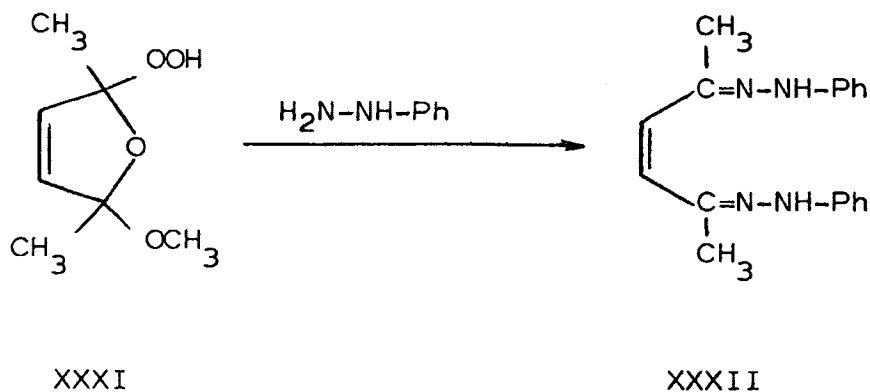


El espectro de RMN también está de acuerdo con la estructura XXXI, aunque nos hace pensar que se trata de los dos isómeros geométricos, ya que presenta cuatro señales a  $\tau$  8,48, 8,42, 8,40 y 8,38 correspondientes a los -CH<sub>3</sub>; otras dos señales a  $\tau$  6,8 y 6,5 debidas al -OCH<sub>3</sub> y otra señal entre  $\tau$  3,92-4,07 correspondiente a los dos protones

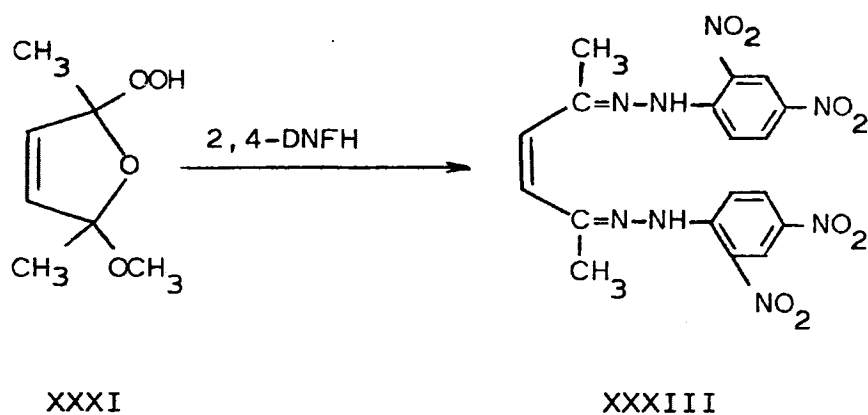
en  $C_3$  y  $C_4$ .

La reacción de la solución metanólica que contiene el hidroperóxido XXXI con un exceso de fenilhidrazina en medio acético, conduce al diluir con agua a un sólido amarillo, cuyo análisis elemental coincide con el calculado para la bis-fenilhidrazona del 1,2-diacetiletileno (XXXII).

Su espectro UV presenta un máximo a  $378\text{ m}\mu$ , que está de acuerdo con el esperado para una bis-fenilhidrazona conjugada. Por otra parte, el espectro IR no presenta banda carbonílica y el espectro RMN confirma también dicha estructura, ya que presenta un singlete a  $\tau\ 7,95$  correspondiente a dos  $-\text{CH}_3$ , un singlete a  $3,4\ \tau$  debido a los dos protones olefínicos, una señal entre  $2,7 - 3,3\ \tau$  debida a los protones aromáticos, y un singlete a  $\tau\ 0,72$  correspondiente a los dos protones de tipo  $-\text{NH}$ .

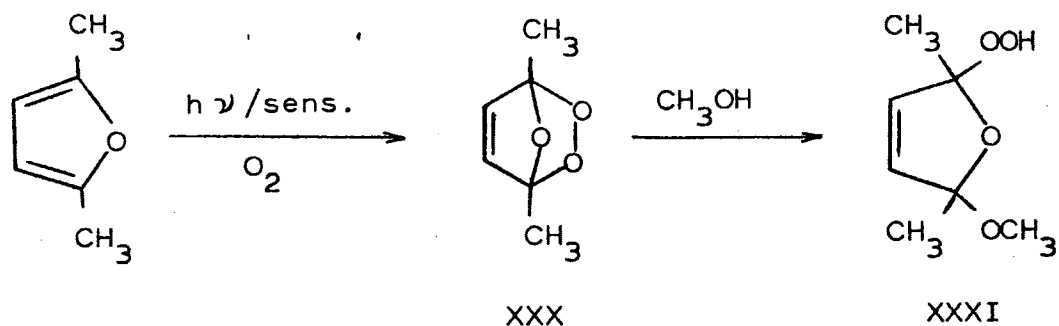


Cuando la solución metanólica que contiene el hidroperóxido XXXI reacciona con 2,4-dinitrofenilhidrazina se obtiene un sólido rojo, cuyo punto de fusión y espectro IR nos confirman que se trata de la bis-2,4-dinitrofenilhidrazona del 1,2-diacetiletileno (XXXII), que se encuentra descrita con características semejantes (27) (38).



## 2. En benceno-éter de petróleo a baja temperatura

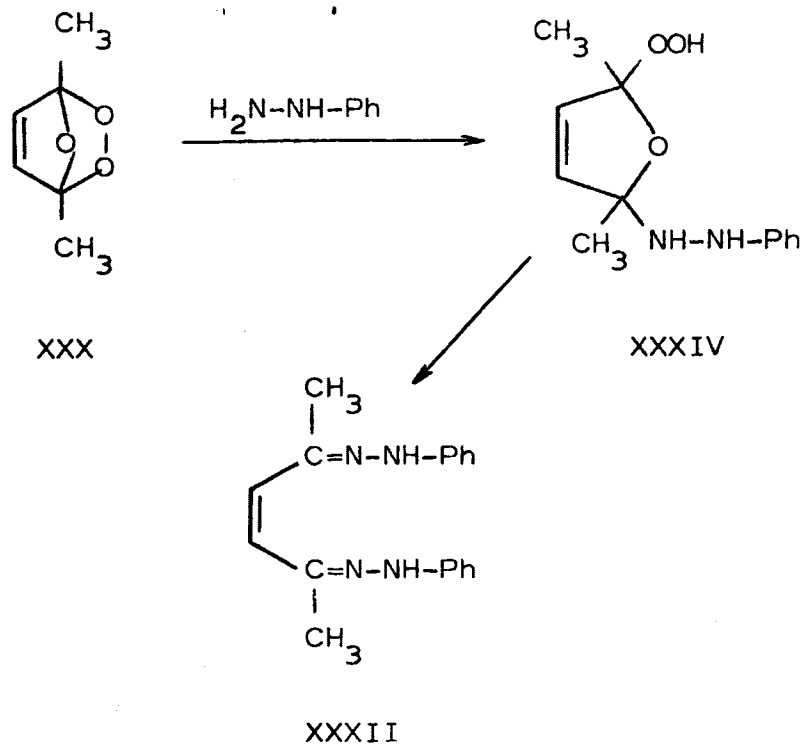
Se realiza la fotooxigenación en las mismas condiciones del 2-metilfurano. La reacción de la solución que contiene el ozónido XXX con metanol conduce al 5-hidroperoxi-2,5-dimetil-2-metoxi-2,5-dihidrofurano, comprobado por cromatografía gas-líquido, punto de fusión y espectro IR.



Al hacer reaccionar la solución que contiene el ozónido XXX con fenilhidrazina en exceso, en ácido acético, se origina un sólido cuyas constantes físicas y datos espectroscópicos nos indican que se trata de la bis-fenilhidrazona del 1,2-diacetiletileno.

La reacción transcurre probablemente a través del -hidroperóxido XXXIV, que reacciona con otra molécula de -fenilhidrazina para dar XXXII, ya que la presencia de los dos metilos en las posiciones 2 y 5 no permiten seguir el camino a N-fenilpiridazinona.

La reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina de la solución que contiene el ozónido XXX conduce a los mismos -resultados que con el 2-metoxi-5-hidroperoxi-2,5-dimetil-2,5-dihidrofurano.

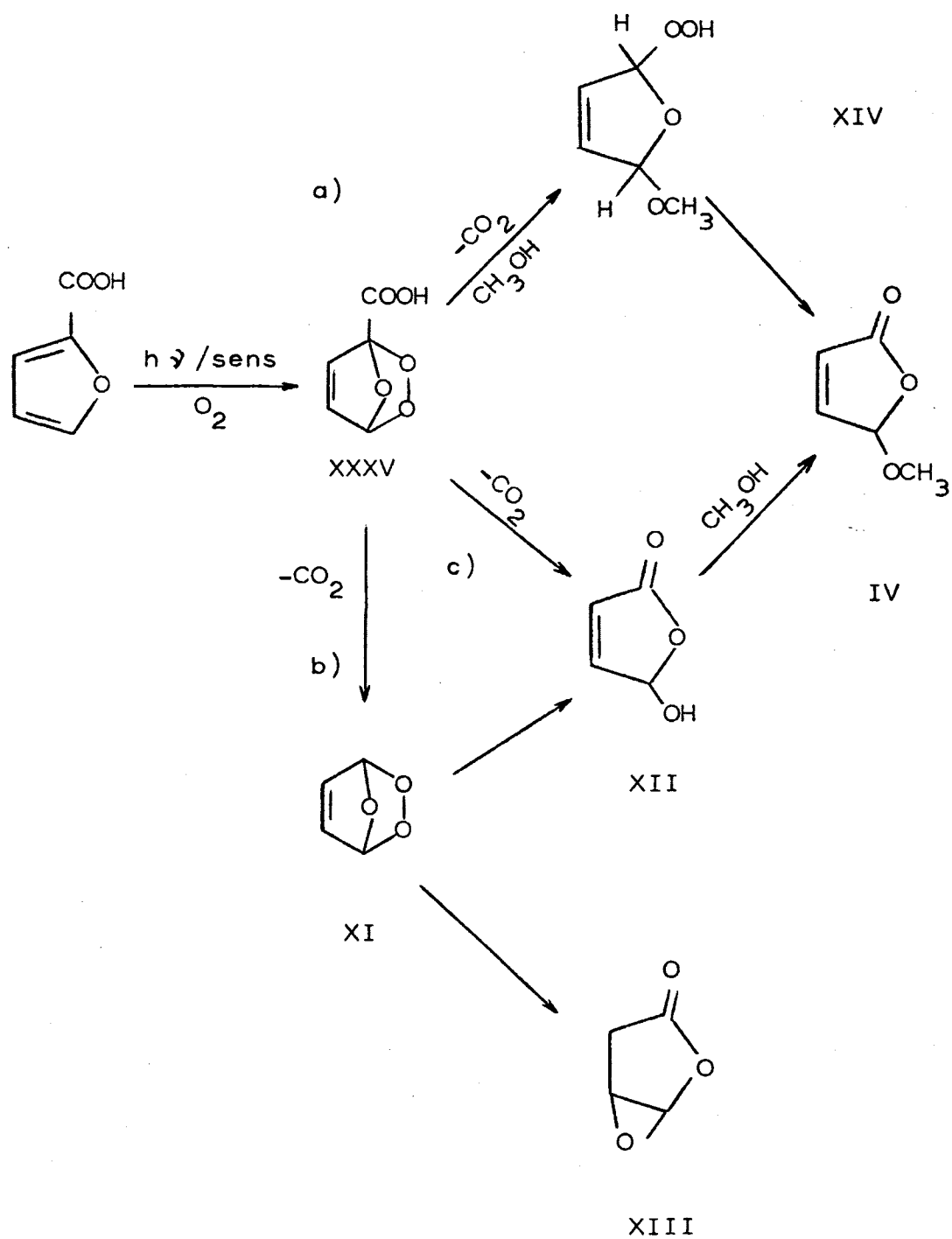


## E. Fotooxigenación de ácidos furoicos en metanol

### 1. Acido 2-furoico

De acuerdo con resultados anteriores, el pseudoes-  
ter metílico del ácido cis-3-formilacrílico se obtiene con  
facilidad tanto a partir del furano como del furfural o  
del ácido furoico. Es de suponer, pues, que la reacción  
partiendo del ácido 2-furoico transcurre a través del peró-  
xido de tipo oxónido XXXV, que por descarboxilación y reac-  
ción con metanol podría formar el metoxihidroperóxido XIV,





el cual en presencia de un catalizador ácido suave se transformaría en el pseudoéster. La eliminación de  $\text{CO}_2$  podría tener lugar antes o después de la reacción con metanol.

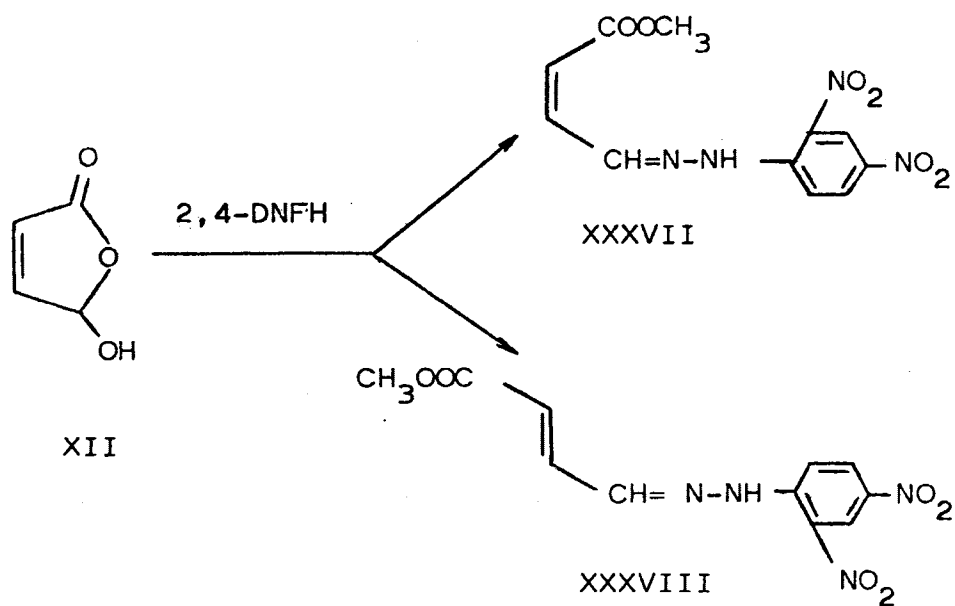
Ahora bien, teniendo en cuenta nuestros resultados con el furano, es posible también que el ozónido XXXV por eliminación de  $\text{CO}_2$  se transforme en el peróxido XI que podría isomerizarse al ácido cis-3-formilacrílico (o incluso a la epoxilactona del tipo XIII), el cual por calefacción con metanol se transformaría en el pseudoéster IV.

Finalmente, es posible que el ozónido se descarboxile y sufra la isomerización, en una sola fase, dando el correspondiente ácido cis-3-formilacrílico (XII).

En la fotooxigenación del ácido furoico al evaporar cuidadosamente el metanol a temperatura ambiente se obtuvo con buen rendimiento, un único producto, cuyas constantes físicas y datos espectroscópicos coinciden con los del ácido cis-3-formilacrílico.

Parece pues que el camino más probable para la fotooxigenación es el tercero de los indicados (c) ya que en este caso se obtiene como único compuesto el ácido cis-3-formilacrílico sin que se haya observado formación de la epoxilactona como ocurría en el caso del furano.

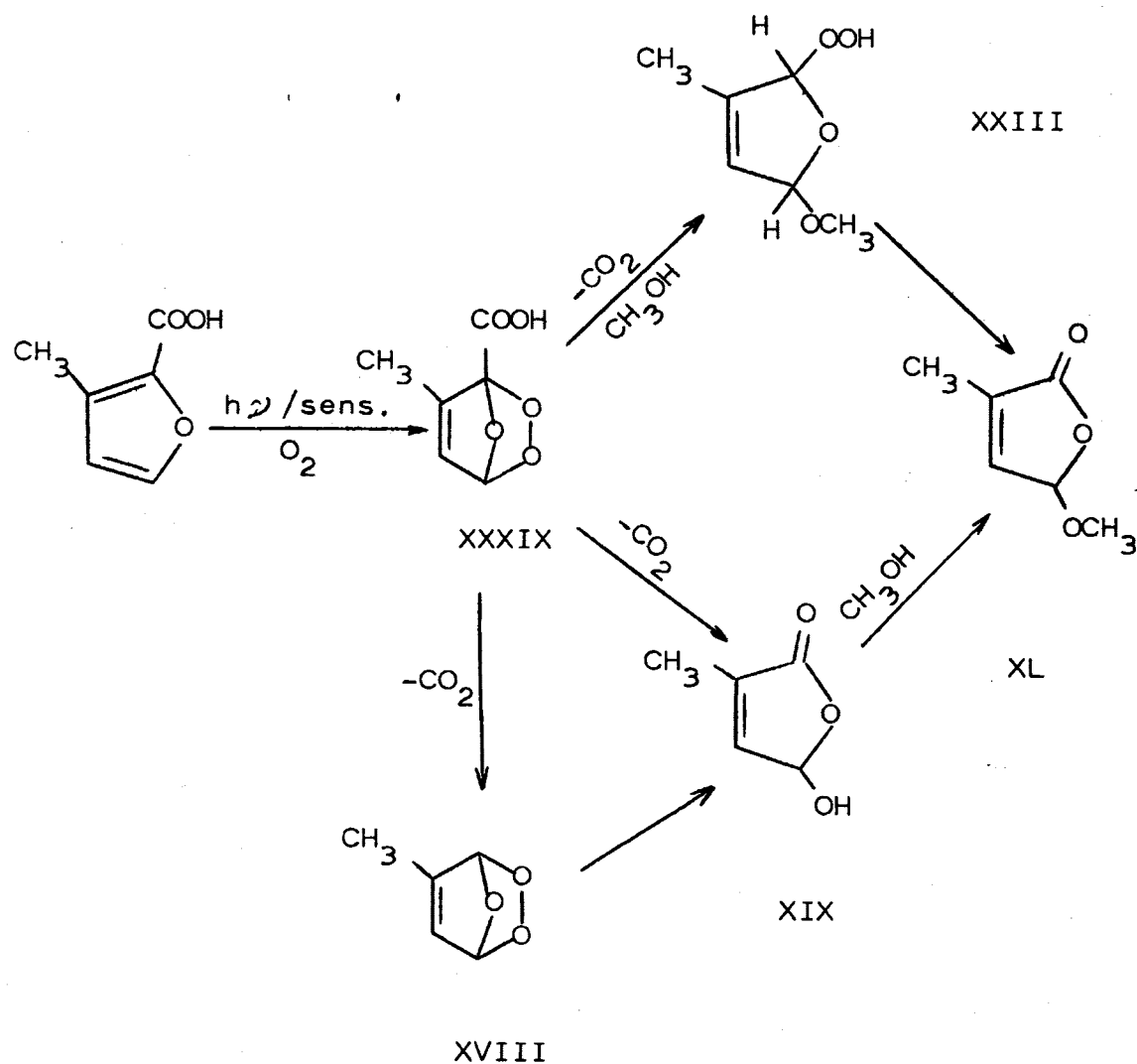




## 2. Acido 3-metil-2-furoico

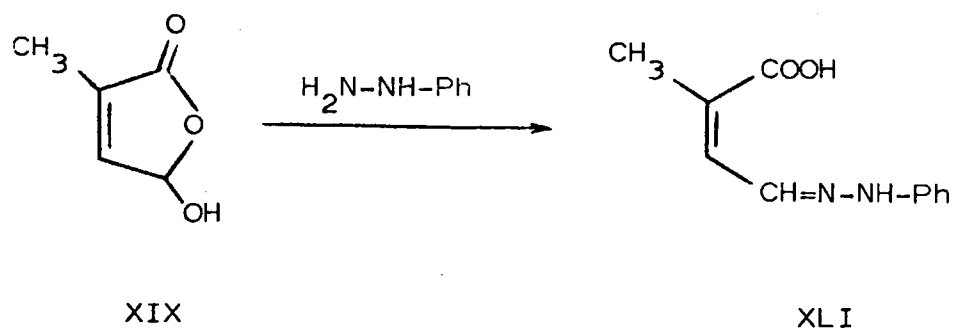
La fotooxigenación sensibilizada del ácido 3-metil-2-furoico se realiza en las mismas condiciones del caso anterior y al eliminar el metanol de la solución aparece un sólido, que recristalizado de benceno funde a 75-77°C.

Sus espectros IR y RMN (4) coinciden con los del ácido 2-metil-cis-3-formilacrílico (XIX).

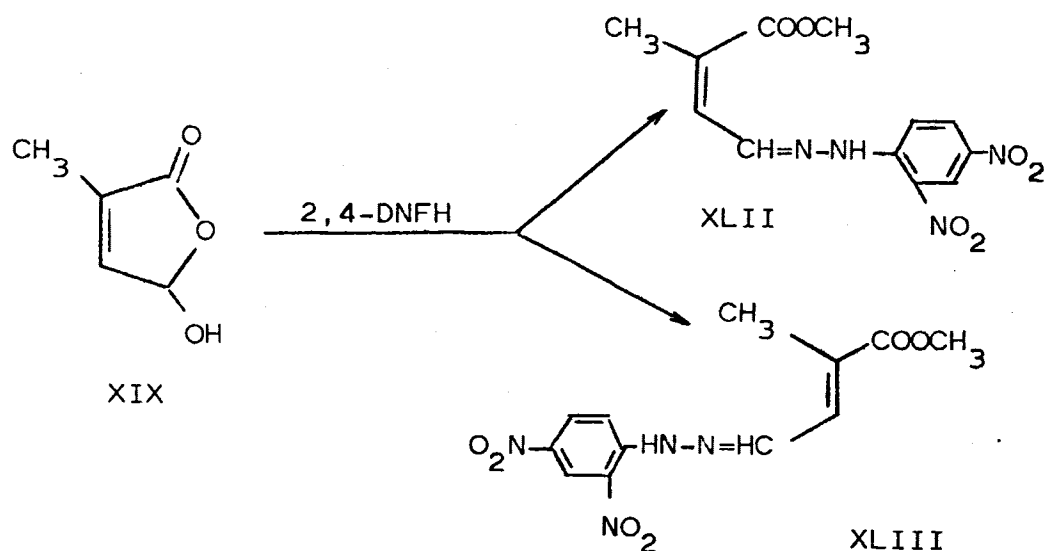


La reacción, al igual que en el caso anterior, marcha por la vía de descarboxilación e isomerización al ácido 2-metil-cis-3-formilacrílico, que probablemente transcurre en una sola fase ya que no se observa la formación del isómero del ácido XIX, que debería formarse si se originara el peróxido XVIII como intermedio.

La solución metanólica reacciona con fenilhidrazina en medio acético, dando una fenilhidrazona, cuyo espectro UV presenta un máximo de absorción a 335  $m\mu$ , característico de las fenilhidrazonas de los aldehídos conjugados y se comprueba que se trata de la fenilhidrazona del ácido 2-metil-cis-3-formilacrílico (4).



Por otra parte, la reacción de la solución metanólica con 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido acético-ácido sulfúrico-agua, produce una mezcla de las 2,4-dinitrofenilhidrazonas de los ésteres metílicos de los ácidos cis y trans-2-metil-3-formilacrílicos, lo cual se ha comprobado por comparación con muestras auténticas en cromatografía de capa fina (4).



#### F. Resumen de resultados

Los resultados obtenidos en la fotooxigenación sensibilizada de diversos tipos de furanos sustituidos permiten hacer algunas generalizaciones, que pueden tener interés - si se trata de emplear los diversos tipos de intermedios - en la síntesis de heterocícl<sup>o</sup>s.

La fotooxigenación a muy baja temperatura debe conducir, como producto inicial al peróxido cíclico, de tipo II (pág. 10), que en general no es posible aislar y que puede evolucionar de distinta manera, dependiendo del tipo de - sustitución existente en el furano de partida.

En los furanos sin sustituir en las posiciones 2 y 5 (furano y 3-metilfurano) el peróxido intermedio se trans-

forma fundamentalmente dando el respectivo ácido 3-formilacrílico de tipo XII y, en menor proporción, en la epoxilactona de tipo XIII. La reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina conduce a los derivados esperados de ambos productos y a una pequeña proporción de la 2,4-dinitrofenilhidrazona del compuesto dicarbonílico, lo que demuestra la existencia de pequeñas cantidades de peróxido intermedio, probablemente metoxihidroperóxidos de tipo XIV.

En los furanos mono o disustituídos en posiciones 2 y 5, el peróxido intermedio reacciona con el metanol, cuando este se emplea como disolvente, dando metoxihidroperóxidos (del tipo XXV y XXXI), que son estables y pueden aislarse como tales. La reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina confirma la formación de dichos intermedios, que producen derivados del respectivo compuesto dicarbonílico no saturado.

En el caso de ácidos 2-furoicos, el posible peróxido cíclico intermedio, se descarboxila y se isomeriza, probablemente en una sola fase, dando con buen rendimiento el respectivo ácido cis-3-formilacrílico, como producto único, y la reacción constituye un excelente procedimiento de preparación de dichos ácidos.



Operando a temperatura ambiente, las reacciones de - fotooxigenación sensibilizada no conducen en ningún caso al respectivo pseudoester formilacrílico. Los pseudoesteres se originan posteriormente, en el caso de furanos sin sustituir en 2 y 5, por ebullición con el metanol empleado como disolvente, y en el 2-metilfurano por transformación del metoxihidroperóxido en condiciones adecuadas.



## C A P I T U L O    I I

### SINTESIS DE ALGUNOS HETEROCICLOS NITROGENADOS

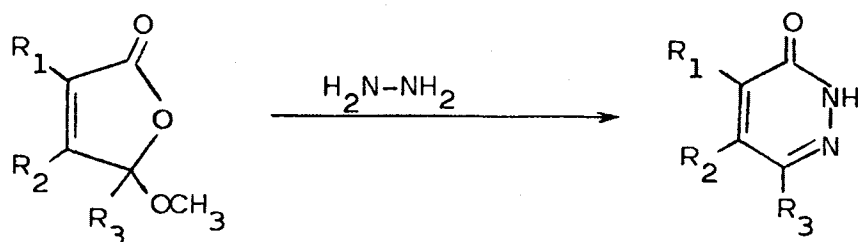


## II. SINTESIS DE ALGUNOS HETEROCICLOS NITROGENADOS

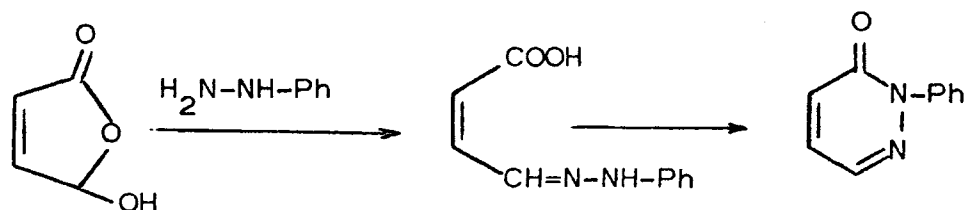
Los productos obtenidos en la fotooxigenación de furanos, dada su estructura, parecen muy adecuados para ser utilizados como punto de partida en la síntesis de algunos heterocícl<sup>o</sup>s nitrogenados.

Así, la reacción con nucleófilos tales como la hidrazina nos podrá conducir a la formación de derivados de piridazina, que presentan un gran interés, entre otras, por sus aplicaciones farmacológicas y sus propiedades fungicidas.

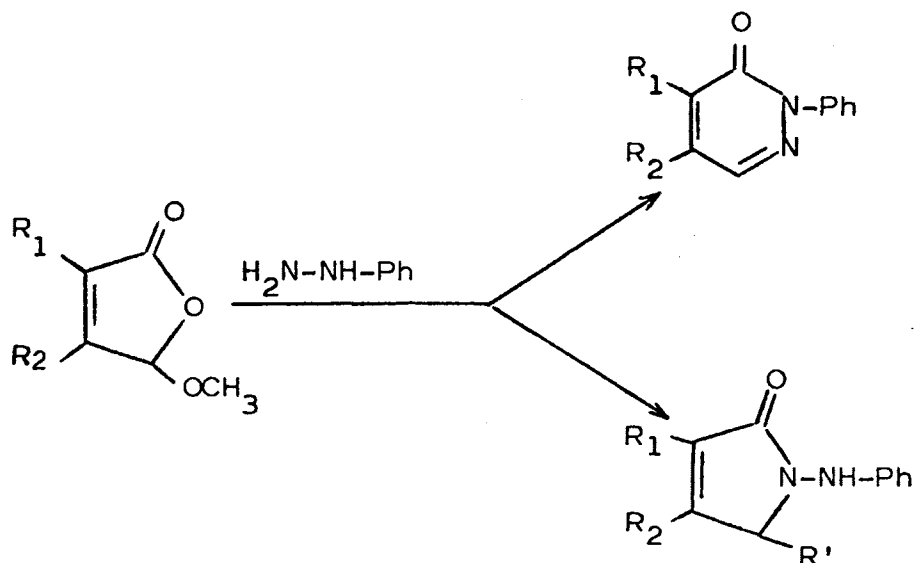
La obtención de 3(2H)-piridazinonas por reacción de los pseudoesteres 3-acilacrílicos con hidrazina ha sido descrita por C. Escobar, F. Fariña y J.M. Sañudo (8), y por este método se puede llegar a la propia 3 (2H)-piridazinona y a algunos de sus derivados sustituidos.



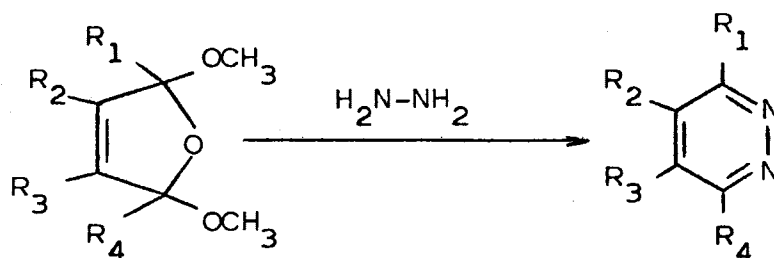
Por otra parte, G.O. Schenck y col (7) obtienen N-fenil-piridazinonas a partir de las fenilhidrazonas de los ácidos 3-formilacrílicos.



Teniendo en cuenta estos antecedentes, parecía de interés estudiar la reacción de los pseudoesteres acilacrílicos con fenilhidrazina, que podría conducir, bien a la formación de N-fenilpiridazinonas o bien a derivados N-fenil-amino sustituidos de pirrolinona.

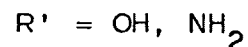


Por otra parte, las piridazinas también han sido preparadas por reacción de derivados de furano, tales como - los dimetoxidihidrofuranos, con hidrazina (39) (40).



Los metoxihidroperóxidos obtenidos en la fotooxigenación de furanos sustituidos en 2 y/ó 5, que presentan una estructura referible a la de los dimetoxidihidrofuranos, - podrían conducir en una reacción análoga a la formación de derivados de piridazina.

Finalmente los pseudoesteres acilacrílicos o sus productos de hidrogenación también pueden reaccionar con - otros nucleófilos dando lugar a la creación de sistemas -



heterocíclicos. Así, la reacción con amoniaco era de esperar que facilitara la obtención de derivados de pirrolinona y reacciones semejantes con aminas podrían conducir a derivados N-sustituídos.

Trataremos por ello en este capítulo de las diferentes reacciones que hemos estudiado con vistas a la prepa-ración de estos tipos de sistemas heterocíclicos nitrogenados.

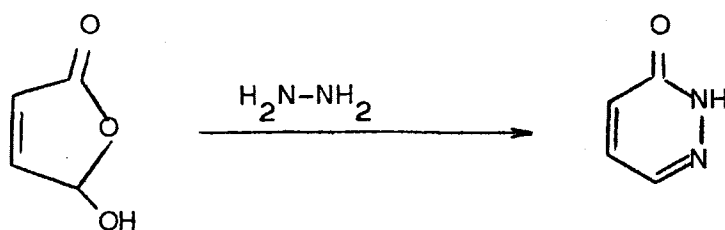
#### A. DERIVADOS DE PIRIDAZINA

##### 1. 3(2H)-Piridazinona

Las soluciones metanólicas obtenidas en la reacción de adición de oxígeno singulete, tanto el furano como al ácido furoico, que contienen fundamentalmente ácido cis-3-formilacrílico, reaccionan como era de esperar, con hidrato de hidrazina en exceso; la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y se observa un aumento apreciable de la temperatura de la disolución. Por concentración precipita un sólido, cuyo punto de fusión y espectro IR coinciden con los de la 3(2H)-piridazinona. Dada la fácil forma-



ción del ácido cis-3-formilacrílico, sobre todo en el caso



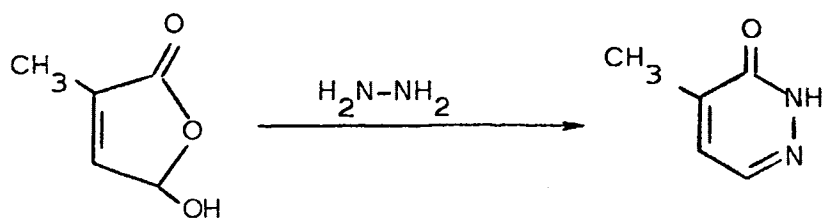
XII

XLIV

de la fotooxigenación del ácido furoico, este método de -  
síntesis es más conveniente que el descrito anteriormente  
por F. Fariña y col. (8) a partir del pseudoéster 3-formi-  
lacrílico, ya que se evita la etapa de esterificación del  
ácido y el aislamiento del pseudoéster.

## 2. 4-Metil-3(2H)-piridazinona

La reacción con hidrazina de la solución metanólica -  
de ácido 2-metil-cis-3-formilacrílico, obtenida en la foto-  
oxigenación del ácido 3-metilfuroico, conduce a la 4-metil



XIX

XLV

-3(2H)-piridazinona en las mismas condiciones de la 3-(2H)-piridazinona.

En el caso de la reacción con hidrazina de la solución obtenida en la fotooxigenación del 3-metilfurano, en la que además del ácido 2-metil-cis-3-formilacrílico, se ha caracterizado en pequeña cantidad el 3-metil-cis-3-formilacrílico, se ha aislado únicamente 4-metil-3(2H)-piridazinona.

### 3. 6-Metil-3(2H)-Piridazinona

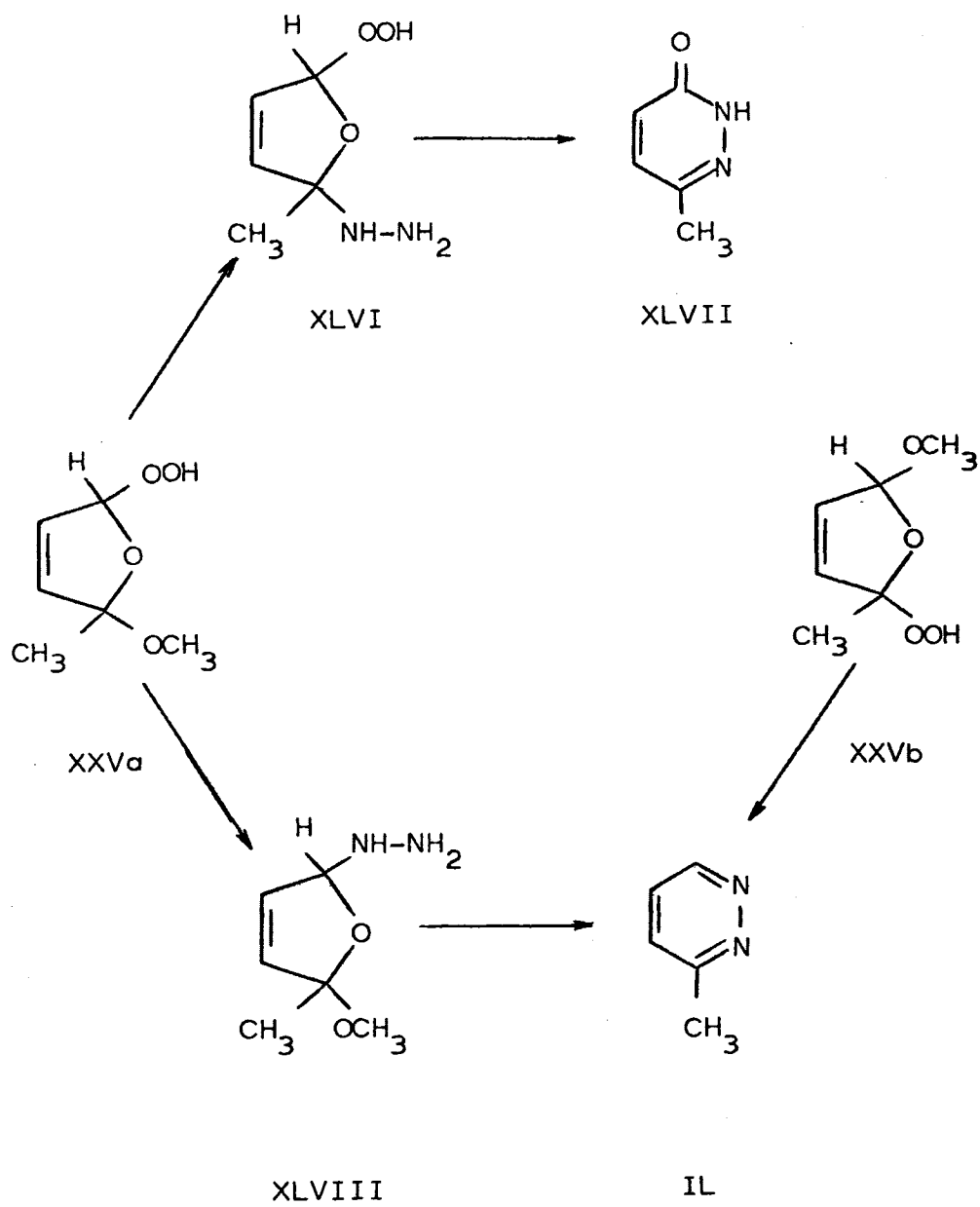
La solución metanólica obtenida en la fotooxigenación del 2-metilfurano, que contiene como producto fundamental el 2-metil-2-metoxi-5-hidroperoxi-2,5-dihidrofurano, reacciona con hidrato de hidrazina para dar lugar con excelente rendimiento a la 6-metil-3(2H)-piridazinona. La piridazinona precipita al concentrar la solución de reacción y se ha caracterizado por sus espectros IR y RMN. El espectro de RMN presenta un singulete a  $\tau$  7,78 correspondiente al  $\text{CH}_3$  en  $\text{C}_6$  y dos dobletes ( $J=9,5$  Hz) a  $\tau$  2,68 y 3,19 debidos a los protones en  $\text{C}_5$  y  $\text{C}_4$ .

Por cromatografía gas-líquido, se demuestra la desaparición del hidroperóxido de la solución y la presencia

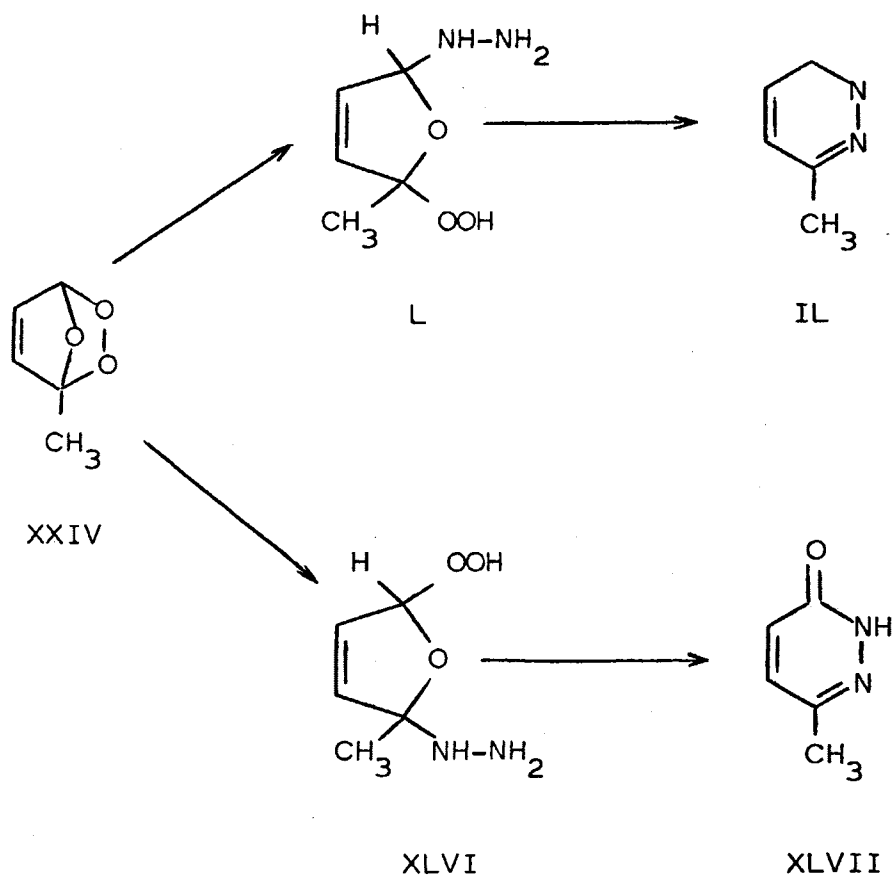
de un segundo producto de tiempo de retención muy diferente. Las aguas madres resultantes de filtrar la piridazina presentan un cromatograma análogo.

Este segundo producto, que aparece en pequeña proporción, se ha caracterizado como la 3-metilpiridazina (IL), por su punto de ebullición, espectro IR que presenta bandas a  $1625\text{ cm}^{-1}$  de C=N y  $1600\text{ cm}^{-1}$  de C=C; y por su espectro RMN ya que presenta un singulete a  $\tau$  7,3 correspondiente al  $\text{CH}_3$  en  $\text{C}_3$ , un multiplete entre 2,62-2,69  $\tau$  debido a los dos protones en  $\text{C}_4$  y  $\text{C}_5$  y una señal a 0,96  $\tau$  correspondiente al protón en  $\text{C}_6$  (41) (42).

La presencia de 6-metil-3(2H)-piridazinona podría explicarse por la reacción de la hidrazina sobre el metóxi-hidroperóxido XXVa a través del hidrazinohidroperóxido - XLVII. Por otra parte, la formación simultánea de 3-metilpiridazina (IL) se explicaría a través del hidrazinometoxidi-hidrofurano XLVIII o bien admitiendo la presencia del metoxihidroperóxido XXVb, que no podría dar lugar a metilpiridazinona.



La 6-metil-3(2H)-piridazinona también puede obtenerse por reacción con hidrazina de la solución procedente de la fotooxigenación del 2-metilfurano a baja temperatura, que contiene el peróxido de tipo ozónido XXIV. En este caso - también se forma como producto secundario la 3-metilpiridazina.



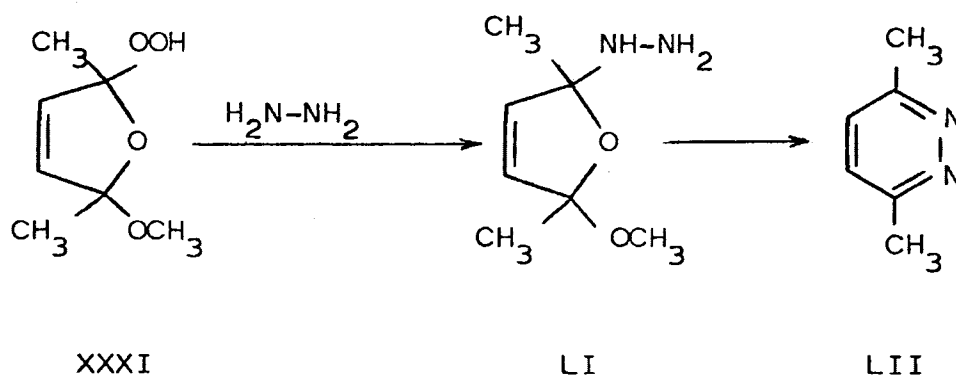
La reacción transcurre probablemente a través de un hidrazinohidroperóxido L , el cual puede evolucionar a la

formación de piridazina o a través de XLVI que por ciclación conduce a la piridazinona.

Sin embargo, dada la inestabilidad de los peróxidos de tipo ozónido, su utilización como método preparativo - es menos apropiado que en el caso anterior, el cual resulta también ventajoso en comparación con el que utiliza el pseudoester acrilacrílico como producto de partida.

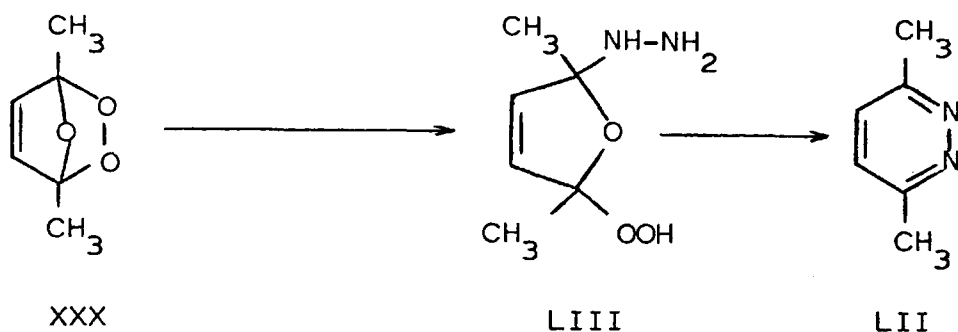
#### 4. 3,6-Dimetilpiridazina

La solución metanólica que contiene el 2,5 dimetil-2-metoxi-5-hidroperoxi-2,5-dihidrofurano, obtenido en la fotooxigenación del 2,5-dimetilfurano, reacciona con hidrato de hidrazina para dar lugar con excelente rendimiento a la 3,6-dimetilpiridazina, que se ha caracterizado por su punto de ebullición, espectro IR y espectro de RMN. El



espectro de RMN presenta un singulete a 7,35  $\tau$  debido a los dos grupos metilo y otro singulete a 2,72  $\tau$  correspondiente a los dos protones en C<sub>4</sub> y C<sub>5</sub>. La reacción transcurre probablemente a través del 2,5-dimetil-2-metoxi-5-hidrazino-2,5-dihidrofurano (LI).

La 3,6-dimetilpiridazina se forma igualmente a partir de la solución obtenida en la irradiación del 2,5-dimetilfurano a baja temperatura en disolvente inerte, que contiene el peróxido de tipo ozónido XXX. La reacción transcurre en este caso a través del hidrazinohidroperóxido LIII,



que conduciría posteriormente a la 3,6-dimetilpiridazina, y no puede seguir el curso a piridazinona debido a la presencia de los dos grupos metilo en las posiciones 2 y 5.

## B. DERIVADOS DE PIRROLINONA

### 1. Síntesis de 5-hidroxi-3-pirrolin-2-ona y derivados

Algunas  $\gamma$ -oxoamidas, productos altamente interesantes, han sido preparados anteriormente por fotooxigenación sensibilizada de pirrol y pirroles alquilsustituídos (9)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)(23)(24)(25)(26), aunque con rendimientos muy pequeños debido a la formación de numerosos compuestos como consecuencia de la diversa evolución del peróxido del tipo ozónido formado inicialmente.

También se ha descrito en casos muy concretos la formación de lactamas a partir de lactonas (43)(44). Así, - compuestos tales como la 5-hidroxi-5-metil-3-pirrolin-2-ona y algunos de sus derivados sustituidos han sido obtenidos anteriormente por amonólisis de la 5-cloro-5-metil-2,5-dihidrofuran-2-ona (45), si bien en condiciones experimentales muy enérgicas.

Era de prever que la reacción de amonólisis de los - pseudoesteres acilacrílicos, obtenidos a partir de los productos de fotooxigenación de furanos, proporcionará un camino adecuado de preparación de derivados de pirrolinonas.



En efecto, se ha realizado la amonolisis de una serie de pseudoesteres acilacrílicos y formilpropiónicos lográndose la preparación de las correspondientes hidroxipirrolinonas o hidroxipirrolidinonas con rendimientos excelentes.

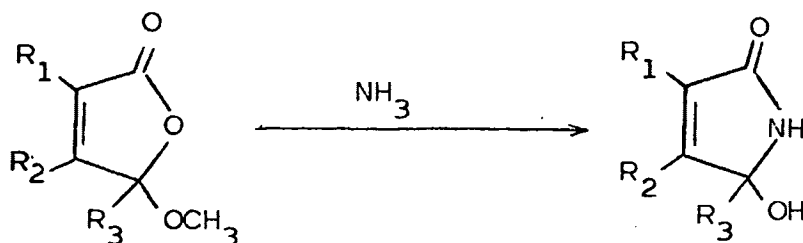
Los pseudoesteres acilacrílicos IV, XXVI, LIV, se obtuvieron por adición de oxígeno singulete al derivado apropiado del furano operando en metanol (2)(4)(35)(36). Los pseudoesteres formilacrílicos halogenados LV, LVI, LVII, y LVIII por halogenación del pseudoester 3-formilacrílico y posterior eliminación de hidrácido en las condiciones adecuadas (31).

Los pseudoesteres formilpropiónicos LIX y LX se prepararon por hidrogenación catalítica del correspondiente pseudoester 3-formilacrílico. En el caso del pseudoester 2-metil-3-formilpropiónico es de destacar que en la hidrogenación se originan dos diastereoisómeros. Su presencia ha sido comprobada por espectroscopía RMN, ya que se aprecian dos singuletes a  $\tau$  6,52 y 6,58 asignables a dos metoxilos diferentes, así como un multiplete entre 8,60 - 8,96  $\tau$  debido a la superposición de dos dobletes asignables al metilo en C<sub>2</sub>. También puede comprobarse la existencia de ambos diastereoisómeros por cromatografía gas-líquido.

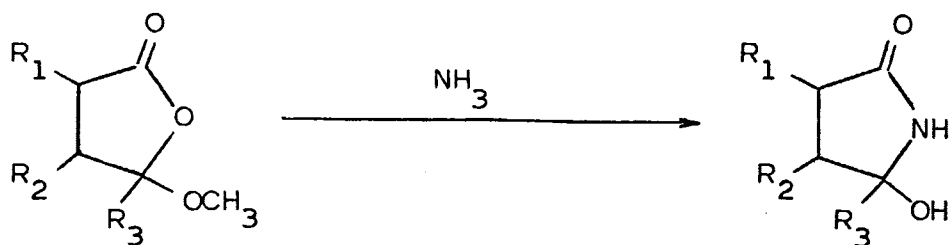
El pseudoester LXI se preparó por reacción Diels-Alder entre el pseudoester metílico del ácido 3-formilacrílico (IV) y 2,3-dimetilbutadieno, operando en condiciones similares a las empleadas para la preparación del aducto con el pseudoester etílico (46).

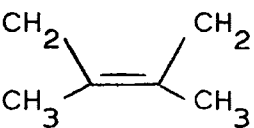
Las 5-hidroxi-3-pirrolin-2-onas y 5-hidroxi-3-pirrolidin-2-onas se prepararon por agitación de los pseudoesteres anteriores como amoníaco acuoso, a temperatura ambiente, durante un período de tiempo comprendido entre 15 minutos y dos horas.

En ningún caso se ha observado adición conjugada de amoníaco al sistema  $C=C-C=O$ . Por otra parte, en la amonólisis de los pseudoesteres 2-bromo ó 2-cloro-3-formilacrilícos (LVII) y (LV) y de los 3-bromo ó 3-cloro-3-formilacrilícos (LVIII) y (LVI) no se produce la sustitución del halógeno por el grupo amino, operando en las condiciones apropiadas.



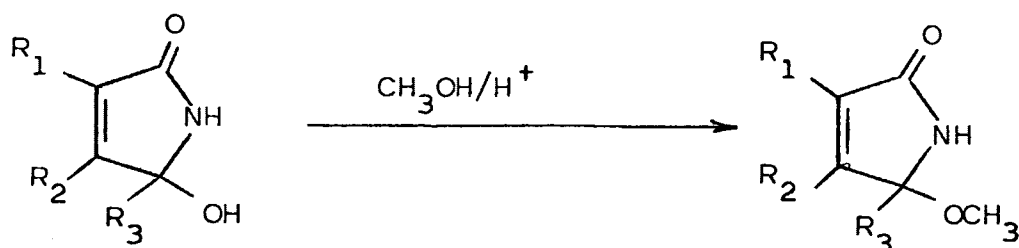
	$R_1$	$R_2$	$R_3$	
IV	H	H	H	VIII
XXVI	H	H	$\text{CH}_3$	LXII
LIV	$\text{CH}_3$	H	H	LXIII
LV	Cl	H	H	LXIV
LVI	H	Cl	H	LXV
LVII	Br	H	H	LXVI
LVIII	H	Br	H	LXVII



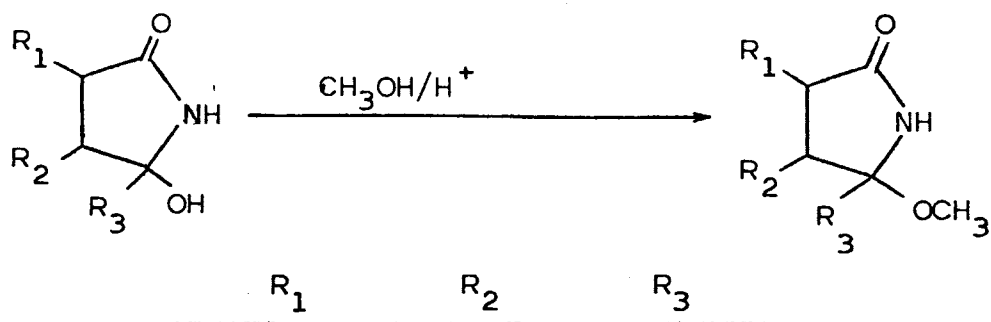
	$R_1$	$R_2$	$R_3$	
LIX	H	H	H	LXVIII
LX	$\text{CH}_3$	H	H	LXIX
LXI			H	LXX

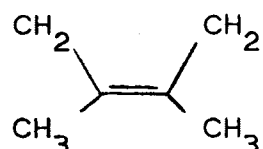
## 2. Síntesis de 5-metoxi-3-pirrolin-2-ona y derivados

Las hidroxilactamas obtenidas en la amonólisis de los pseudoesteres se transforman con facilidad en las correspondientes metoxilactamas, por sustitución del -OH por un -OCH<sub>3</sub>. La reacción se lleva a cabo a reflujo en metanol durante 15 minutos con catálisis ácida (47). Esta reacción demuestra químicamente la estructura cíclica de los productos de reacción de los pseudoesteres con amoníaco, ya que en una forma abierta de  $\gamma$ -oxoamida no tendría lugar.



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	
VIII	H	H	H	IX
LXII	H	H	CH <sub>3</sub>	LXXI
LXIII	CH <sub>3</sub>	H	H	LXXII
LXIV	Cl	H	H	LXXIII
LXV	H	Cl	H	LXXIV
LXVI	Br	H	H	LXXV
LXVII	H	Br	H	LXXVI



LXVIII	H	H	H	LXXVII
LXIX	CH <sub>3</sub>	H	H	LXXVIII
LXX			H	LXXIX

### 3. Estructura de la 5-hidroxi-3-pirrolin-2-ona y derivados.

En las 5-hidroxi-3-pirrolin-2-onas y 5-hidroxi-3-pirrolidin-2-onas existe la posibilidad de dos formas tautoméricas en equilibrio, una forma cíclica de hidroxilactama y otra abierta de  $\gamma$ -oxoamida; este tipo de tautomería no es más que un caso particular de la tautomería anillo-cadena (48)(49)(50)(51)(52)(53)(54)(55)(56)(57)(58)(59)(60)(61) - (62).



sible decidir el predominio de la forma cíclica, basándose en los siguientes hechos:

1) No es observable la presencia de protones de tipo aldehídico característicos de las formas abiertas y en su lugar aparece una señal alrededor de  $4,5 \tau$  correspondiente al protón metínico en  $C_5$  de tipo  $-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{N} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ , que se encuentra acoplado con el  $-\text{OH}$ , protón olefínico en  $C_4$  y  $\text{NH}$ , siendo esta última constante de acoplamiento muy pequeña.

2) En la 5-hidroxi-5-metil-3-pirrolin-2-ona, en la que no existe protón en  $C_5$ , el desplazamiento químico del metilo está más de acuerdo con el de una forma cíclica, ya que en una estructura abierta, al encontrarse en  $\alpha$  respecto a un grupo carbonilo, resonaría a campo más bajo.

3) El protón olefínico en  $C_3$  resuena a campo más alto que en una forma abierta, ya que en esta aparecería una nueva conjugación con el grupo aldehídico o cetónico.

4) La magnitud de la constante de acoplamiento entre los protones en  $C_4$  y  $C_5$  es mucho más pequeña que la que presentarían en una forma abierta.

5) La existencia de una señal aproximadamente a  $4 \tau$ , que desaparece en presencia de  $\text{D}_2\text{O}$ , es -

Únicamente asignable a un -OH. En las aldehído-amida, aparece acoplado con el protón metínico en C<sub>5</sub>, lo cual solo es posible en una forma cíclica de hidroxilactama y nunca con una forma abierta. La magnitud de la constante de acoplamiento ( $J = 8 \text{ ó } 9 \text{ Hz}$ ) está de acuerdo con la observada en compuestos parecidos (63).

6) El desplazamiento químico del NH ( $\tau - 1,1 - 1,7$ ) concuerda con el debido a una lactama, en vez del de una amida primaria, ya que esta resuena a campo más alto.

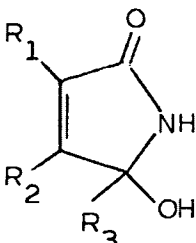
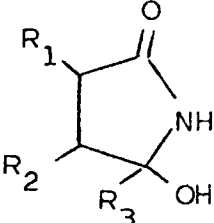
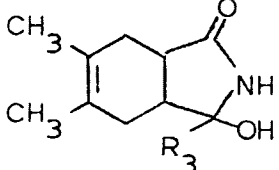
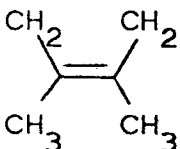
7) La similitud del desplazamiento químico de los protones metínicos en C<sub>5</sub> con el de los protones análogos de las metoxilactamas, confirma la forma cíclica.

8) La existencia de un pequeño acoplamiento entre los protones en C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> y C<sub>5</sub> con el NH, que desaparece en presencia de D<sub>2</sub>O, solamente es posible en una forma cerrada. Este tipo de acoplamiento fino se muestra igualmente en las correspondientes metoxilactamas.

Todos estos datos confirman la estructura cíclica de hidroxilactama en el disolvente usado y muestran que la contribución de la forma tautómera de  $\gamma$ -oxoamida no es importante.

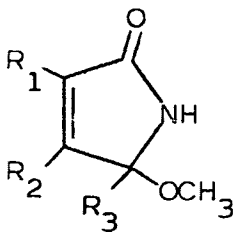
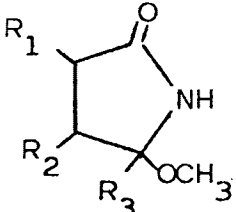
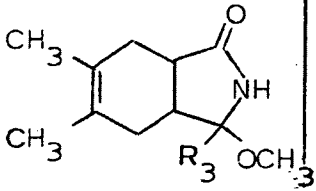
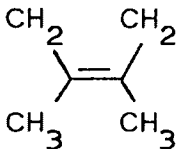


Tabla I. Espectros IR de 5-hidroxi-3-pirrolin-2-onas y  
3-pirrolidin-2-onas

Compuesto	nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	C=O $\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )
	VIII	H	H	H	1690, 1660 <sup>a</sup>
	LXII	H	H	CH <sub>3</sub>	1690 <sup>b</sup>
	LXIII	CH <sub>3</sub>	H	H	1690 <sup>b</sup>
	LXIV	Cl	H	H	1715 <sup>b</sup>
	LXV	H	Cl	H	1680 <sup>b</sup>
	LXVI	Br	H	H	1710 <sup>a</sup>
	LXVII	H	Br	H	1690, 1670 <sup>b</sup>
	LXVIII	H	H	H	1660 <sup>b</sup>
	LXIX	CH <sub>3</sub>	H	H	1680, 1660 <sup>c</sup>
	LXX			H	1680 <sup>b</sup>

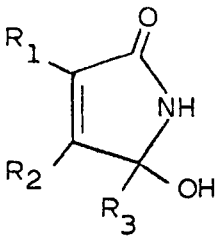
<sup>a</sup> BrK; <sup>b</sup> nujol; <sup>c</sup> líq. entre cristales

Tabla II. Espectros IR de 5-metoxi-3-pirrolin-2-onas y -3-pirrolidin-2-onas

Compuesto	nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	C=O $\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )
	IX	H	H	H	1710 <sup>a</sup>
	LXXI	H	H	CH <sub>3</sub>	1690 <sup>b</sup>
	LXXII	CH <sub>3</sub>	H	H	1720 <sup>a</sup>
	LXXIII	Cl	H	H	1745 <sup>a</sup>
	LXXIV	H	Cl	H	1730 <sup>a</sup>
	LXXV	Br	H	H	1735 <sup>a</sup>
	LXXVI	H	Br	H	1700, 1670 <sup>a</sup>
	LXXVII	H	H	H	1680 <sup>a</sup>
	LXXVIII	CH <sub>3</sub>	H	H	1700 <sup>b</sup>
	LXXIX			H	1720, 1685 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> nujol; <sup>b</sup> líq. entre cristales

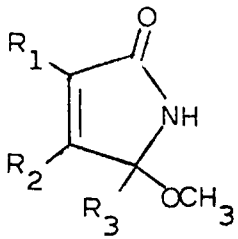
Tabla III. Espectros RMN de 5-hidroxi-3-pirrolin-2-onas

Compuesto		Desplazamiento químico $\tau$ (ppm) <sup>a</sup>					Constantes de acoplamiento Hz.		
		1 <sup>b</sup>	3	4	5	5' <sup>b</sup>	J <sub>3,4</sub>	J <sub>4,5</sub>	J <sub>5,5'</sub> <sup>b</sup>
	VIII	1,65	3,96 <sup>c</sup>	2,98 <sup>c</sup>	4,47 <sup>c,d</sup>	4,00	5,7	1,3	8,0
	LXII	1,70	4,14 <sup>c</sup>	3,02 <sup>c</sup>	e	4,20	6,0	-	-
	LXIII	1,72	-	3,45 <sup>c</sup>	4,68 <sup>c</sup>	4,26	-	2	8,0
	LXIV	1,05	-	2,83 <sup>c</sup>	4,50 <sup>c</sup>	3,76	-	1,9	9,3
	LXV	1,34	3,72	-	4,56	4,40	-	-	-
	LXVI	1,14	-	2,67 <sup>c</sup>	4,50 <sup>c</sup>	3,74	-	1,9	9,3
	LXVII	1,34	3,58 <sup>c</sup>	-	4,54 <sup>c</sup>	-	-	-	-

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub> ; <sup>b</sup> desaparece en presencia de D<sub>2</sub>O; <sup>c</sup> acoplamiento fino con el protón NH, que desaparece en presencia de D<sub>2</sub>O; <sup>d</sup> acoplamiento fino con el protón en C<sub>3</sub>; <sup>e</sup> CH<sub>3</sub> en C<sub>5</sub>  
= 8,58.



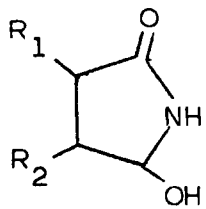
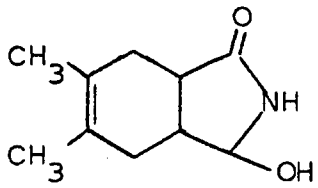
Tabla IV. Espectros RMN de 5-metoxi-3-pirrolin-2-onas

Compuesto		Desplazamiento químico $\tau$ (ppm) <sup>a</sup>					Constantes de acoplamiento Hz	
		1 <sup>b</sup>	3	4	5	5'	J <sub>3,4</sub>	J <sub>4,5</sub>
	IX	1,40	3,75 <sup>c</sup>	2,84 <sup>c</sup>	4,50 <sup>c,d</sup>	6,72	5,8	1,5
	LXXI	1,72	3,90 <sup>c</sup>	2,98 <sup>c</sup>	e	6,98	6,4	-
	LXXII	1,40	-	3,30	4,72	6,78	-	f
	LXXIII	0,98	-	2,80 <sup>c</sup>	4,50 <sup>c</sup>	6,67	-	2,0
	LXXIV	1,23	3,60 <sup>c</sup>	-	4,52 <sup>c</sup>	6,76	-	-
	LXXV	0,98	-	2,60 <sup>c</sup>	4,56 <sup>c</sup>	6,74	-	2,0
	LXXVI	1,18	3,38 <sup>c</sup>	-	4,49 <sup>c</sup>	6,78	-	-

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub>; <sup>b</sup> desaparece en presencia de D<sub>2</sub>O; <sup>c</sup> acoplamiento fino con el protón NH, que desaparece en presencia de D<sub>2</sub>O; <sup>d</sup> acoplamiento fino con el protón en C<sub>3</sub>; <sup>e</sup> CH<sub>3</sub> en C<sub>5</sub> - = 8,53; <sup>f</sup> constante de acoplamiento no estimada.



Tabla V. Espectros RMN de 5-hidroxi-3-pirrolidin-2-ona y derivados

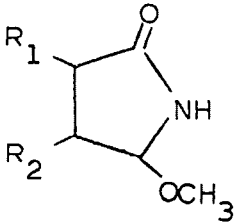
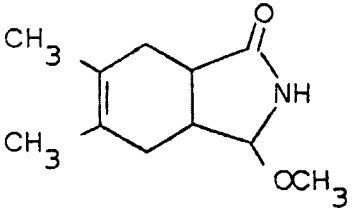
Compuesto	Desplazamiento químico $\tau$ (ppm) <sup>a</sup>				Constantes de acoplamiento Hz
	1 <sup>b</sup>	3,4	5	5', <sup>b</sup>	J <sub>5,5'</sub> , <sup>b</sup>
 <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;"> LXVIII  LXIX </div>	1,83	7,6-8,5	4,89 <sup>c</sup>	4,31	6,7
	1,83	7,6-8,4 <sup>d</sup>	4,94 <sup>c</sup>	4,27	-
 <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;"> LXX </div>	2 <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	3	3', <sup>b</sup>
	1,88	7,10 8,20	8,42	5,43 <sup>c</sup>	3,72

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub> ; <sup>b</sup> desaparece en presencia de D<sub>2</sub>O ; <sup>c</sup> acoplamiento fino con el protón NH, que desaparece en presencia de D<sub>2</sub>O ; <sup>d</sup> CH<sub>3</sub> en C<sub>3</sub> = 8,96.





Tabla VI. Espectros de RMN de 5-metoxi-3-pirrolidin-2-ona y derivados

Compuesto	Desplazamiento químico $\tau$ (ppm) <sup>a</sup>			
	1 <sup>b</sup>	3,4	5	5'
 <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;"> <p>LXXVII</p> <p>LXXVIII</p> </div>	1,38	7,6 - 8,2 <sup>c</sup>	5,0-5,2 <sup>c</sup>	6,76
	1,38	7,6 - 8,5 <sup>d</sup>	5,1-5,3 <sup>c</sup>	6,78 6,81
 <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;">LXXIX</div>	2 <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	3
	1,38	7,20 8,12	8,43	5,65 <sup>c</sup>
				6,80

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub> ; <sup>b</sup> desaparece en presencia de D<sub>2</sub>O ; <sup>c</sup> acoplamiento fino con el protón NH, que desaparece en presencia de D<sub>2</sub>O ; <sup>d</sup> CH<sub>3</sub> en C<sub>3</sub> = 8,92.

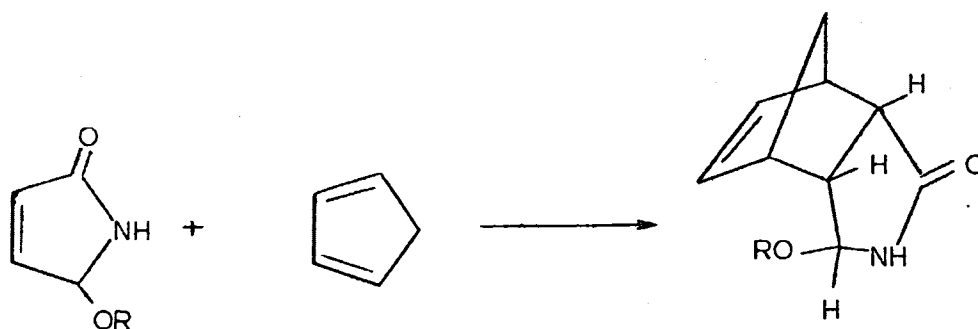


4. Cicloadiciones a las 5-hidroxi- y 5-metoxi-3-pirrolin-2-onas.

a) Reacción Diels-Alder con ciclopentadieno

La 5-hidroxi-3-pirrolin-2-ona reacciona con ciclo - pentadieno a temperatura ambiente conduciendo al aducto - LXXX, lo que confirma su comportamiento como filodieno en la reacción Diels-Alder.

El punto de fusión, espectros IR y RMN coinciden con los de la hidroxilactama obtenida por amonólisis del aduc to del pseudoéster metílico del ácido cis-3-formilacrílico con ciclopentadieno (64).



VIII, R =H

IX R =-CH<sub>3</sub>

LXXX

LXXXI

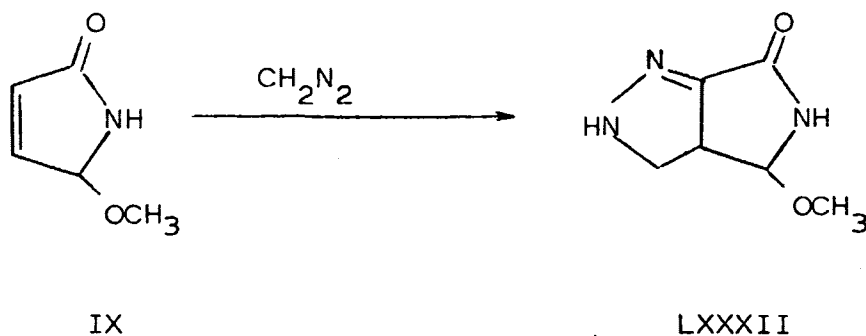
De forma análoga se obtuvo el aducto de ciclopentadieno con la 5-metoxi-3-pirrilin-2-ona, cuyos datos espectroscópicos confirman la estructura LXXXI. Así, su espectro IR presenta una banda de C=O a  $1680\text{ cm}^{-1}$ , y el de RMN presenta a  $\tau$  1,7 una señal ancha que desaparece al agitar con  $\text{D}_2\text{O}$  atribuible a NH; a  $\tau$  3,9 un doblete de dobletes - que corresponde a los dos protones olefínicos; un singulete a 5,8 debido al protón de tipo  $-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{N} \\ \diagup \\ \text{OCH}_3 \end{smallmatrix}$ ; a 6,8 un singulete debido al  $-\text{OCH}_3$ ; un multiplete entre 6,6 - 7,4  $\tau$  correspondiente a los protones en  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$  y una señal ancha a 8,6  $\tau$  correspondiente al  $\text{CH}_2$ .

#### b) Reacción con diazometano

Con motivo de un ensayo de metilación de la 5-metoxi-3-pirrolin-2-ona con diazometano, se obtuvo un sólido blanco, que funde a  $115^\circ\text{C}$ , cuyo análisis elemental indica que en realidad no ha habido una metilación sino una cicloadición 1,3-dipolar de diazometano al doble enlace. Este tipo de cicloadiciones es muy conocido en compuestos con dobles enlaces convenientemente activados (65)(66) - (67)(68)(69)(70)(71).

Su espectro IR presenta bandas de C=O a 1680 y 1710

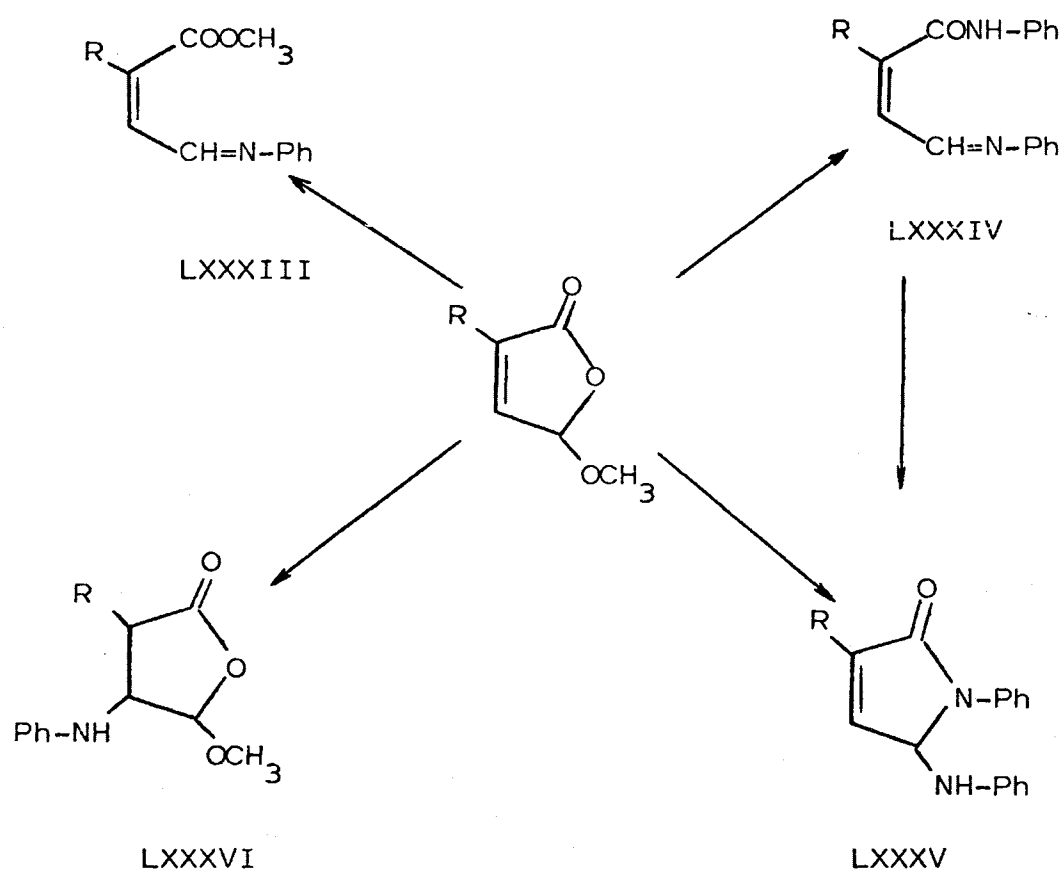
$\text{cm}^{-1}$  y el espectro de RMN presenta a  $\tau$  1,07 una señal ancha que desaparece en presencia de  $\text{D}_2\text{O}$  atribuible a NH; dos multipletes entre 4,30 - 4,60  $\tau$ , 4,7 - 6,0  $\tau$  y el metoxilo aparece a 6,78  $\tau$ .



#### C. REACCION DE PSEUDOESTERES CON ARILAMINAS

La reacción de los pseudoesteres 3-formilacrílicos con anilina y anilinas sustituidas puede transcurrir por diferentes vías. Una posibilidad es que la reacción tenga lugar con una sola molécula de anilina, formando por ejemplo la correspondiente base de Schiff del ester normal LXXXIII. Sin embargo, la reacción puede transcurrir también con dos moléculas de anilina originando una amida-hidrazona LXXXIV, que podría ciclarse posteriormente

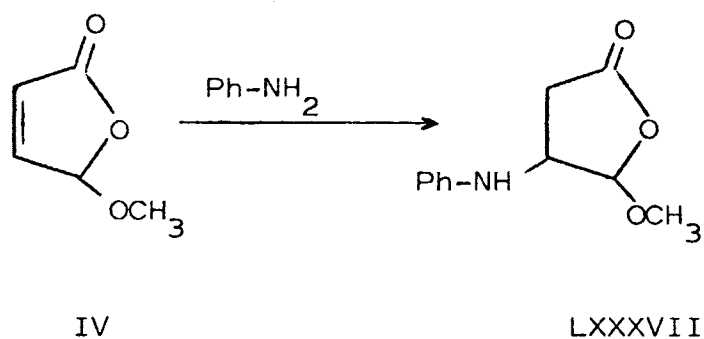
a un derivado de pirrolinona N-sustituida LXXXV. Este derivado, por otra parte, podría también formarse directamente a partir del pseudoéster, sin pasar por la amidahidrazona intermedia LXXXIV.



También hay que considerar la presencia en la molécula de un doble enlace conjugado con un grupo  $\text{C}=\text{O}$ , que haría posible una adición tipo Michael, en la que la ani-

lina quedaría unida al carbono en  $\beta$  respecto al grupo  $C=O$  originando un compuesto de tipo LXXXVI (72).

En primer lugar estudiamos la reacción del propio pseudoéster 3-formilacrílico (IV) con anilina, operando sin disolvente, a temperatura ambiente durante tres o cuatro semanas. En estas condiciones, se forma un compuesto, cuyo análisis elemental indica que ha reaccionado con una sola molécula de anilina. A partir de los datos espectroscópicos, se ha identificado como el producto de adición conjugada de anilina al pseudoéster inicial LXXXVII. En efecto, el espectro IR sigue presentando la banda de  $C=O$  lactónico a la frecuencia típica de los pseudoésteres ( $1780\text{ cm}^{-1}$ ) y presenta además una banda de  $NH$  a  $3380\text{ cm}^{-1}$ . El espectro UV presenta máximos de absorción a  $243\text{ m}\mu$  ( $12673$ ),  $290\text{ m}\mu$  ( $1520$ ), análogos a los de la

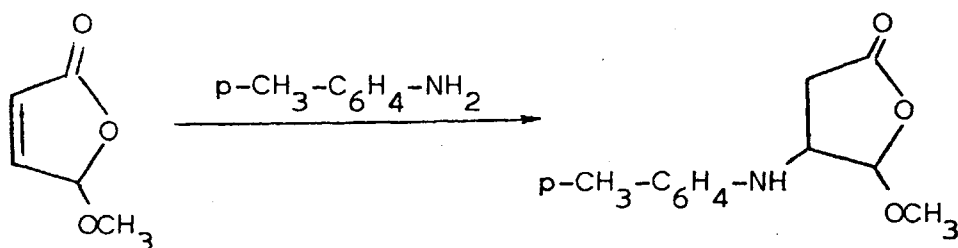


propia anilina y en el espectro de RMN se observa, además del multiplete entre 2,52-3,6  $\tau$  debido a los protones aromáticos, un doblete ( $J=5,3$  Hz) a  $\tau$  3,87, el cual desaparece en presencia de  $D_2O$ , asignable a un NH; un singulete a 4,72  $\tau$  debido al protón en  $C_4$  de tipo  $CH-\overset{O}{\underset{O}{\parallel}}$ ; un multiplete centrado a 6,05  $\tau$  que se simplifica en presencia de  $D_2O$ , indicándonos que se encuentra acoplado con el NH, debido al protón en  $C_3$ ; a  $\tau$  6,56 un singulete correspondiente al  $-OCH_3$  y dos dobletes ( $J=8$  Hz) a 6,7 y 6,98  $\tau$  debidos a los dos protones en  $C_2$ . Estas asignaciones se comprobaron además mediante doble resonancia.

En la reacción se forma también un segundo producto, cuyo análisis nos indica que ha habido reacción con dos moléculas de anilina. Los datos espectroscópicos excluyen las fórmulas LXXXIV y LXXXV, pero no permiten establecer su estructura, que no se ha investigado más a fondo.

De manera análoga transcurre la reacción del pseudoester 3-formilacrílico con p-toluidina, que se llevó a cabo para simplificar el espectro de RMN. El compuesto formado LXXXVIII se caracteriza por su análisis elemental y datos espectroscópicos.





IV

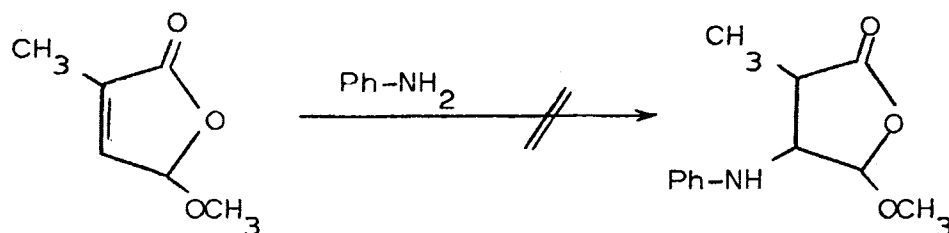
LXXXVIII

El espectro IR presenta las bandas de NH a 3420 y 3280  $\text{cm}^{-1}$  y de C=O lactónico a 1800  $\text{cm}^{-1}$ . Su espectro UV presenta máximos a 247  $\text{m}\mu$  (14800) y 298  $\text{m}\mu$  (2200), referibles a la propia p-toluidina. El espectro de RMN además de las señales correspondientes al sistema aromático, presenta una señal ancha a  $\tau$  4,05 que desaparece en presencia de D<sub>2</sub>O, atribuible a un NH; a 4,74  $\tau$  una señal que presenta un pequeño acoplamiento correspondiente al protón en C<sub>4</sub> de tipo  $-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ ; a  $\tau$  6,07 un multiplete que se simplifica en presencia de D<sub>2</sub>O, debido al protón en C<sub>3</sub>; un singulete a 6,56  $\tau$  asignable al -OCH<sub>3</sub> y dos dobletes (J= 8 Hz) debidos a los dos protones en C<sub>2</sub> a  $\tau$  6,72 y 7,2 respectivamente.

En la reacción, al igual que en el caso anterior, - se forma además un producto de reacción con dos moléculas de p-toluidina, cuya estructura no se ha estudiado con detalle.

Cuando se intentó la reacción del pseudoéster 2-metil-3-formilacrílico (LIV), con anilina, en las mismas condiciones de los casos anteriores, no se observó la for-

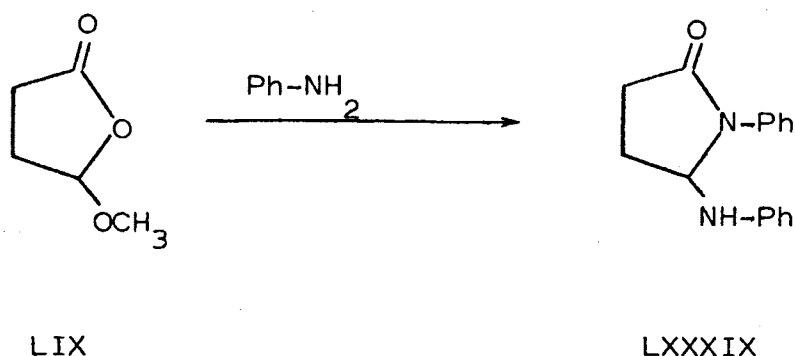
mación del producto de adición al pseudoéster de partida, ni tampoco la de compuestos del tipo LXXXIII, LXXXIV ó - LXXXV; esta falta de reactividad es explicable admitiendo que en estas condiciones el único producto que se forma es el de la adición y en este caso la presencia de un metilo unido al doble enlace dificulta la adición.



La reacción con arilaminas se estudió igualmente en el pseudoéster 3-formilpropiónico. En este caso, al no existir doble enlace en el compuesto de partida, la reacción - podría tener lugar por alguno de los dos primeros caminos - indicados anteriormente.

La reacción se llevó a cabo con anilina en condiciones similares, sin disolvente a temperatura ambiente, conduciendo a la formación de diversos productos, de los cuales se aisló el componente que se encuentra en mayor proporción LXXXIX. Su análisis elemental nos indica que la reacción -

ha tenido lugar con dos moléculas de anilina. El espectro IR presenta bandas de NH a  $3320\text{ cm}^{-1}$  y de C=O tipo lactama a  $1685\text{ cm}^{-1}$ , sin que aparezca ninguna banda asignable a C=O lactónico. El espectro UV no muestra la presencia de ningún grupo cromóforo nuevo y es totalmente análogo al de la propia anilina (máximos a  $242$  y  $290\text{ m}\mu$ ).



El espectro de RMN, además del multiplete entre 2-3 que integre los protones aromáticos, muestra un doblete a  $3,69\tau$  ( $J=9,3$ ), que desaparece en presencia de  $\text{D}_2\text{O}$ , asignable a un NH; a  $\tau$  4,18 un multiplete que se simplifica en presencia de  $\text{D}_2\text{O}$ , asignable al protón en  $\text{C}_5$  de una pirrolinona sustituida y un multiplete entre  $7,09-8,2\tau$ , correspondiente a los cuatro protones en  $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$ . Los valores de los desplazamientos químicos en  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$  y  $\text{C}_5$  concuerdan con los de los derivados de pirrolinona antes estudiados.

A partir de los datos espectroscópicos se ha asignado al compuesto la estructura de pirrolidinona N-sustituida LXXXIX. Parece ser, por tanto, que en pseudoesteres - en los que no puede haber adición conjugada, la reacción más favorable es la formación de un derivado de pirrolinona del tipo LXXXIX.

#### D. REACCION DE PSEUDOESTERES CON FENILHIDRAZINA

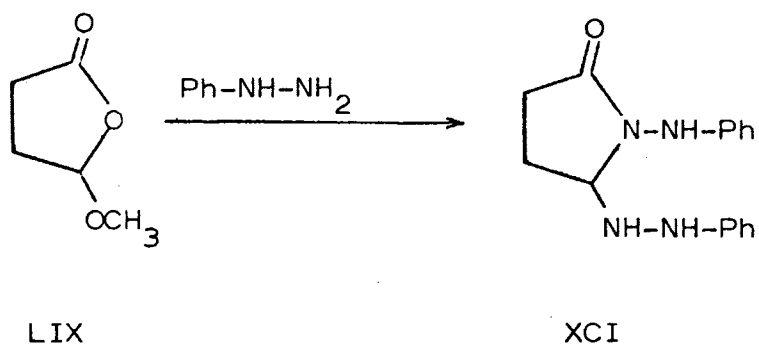
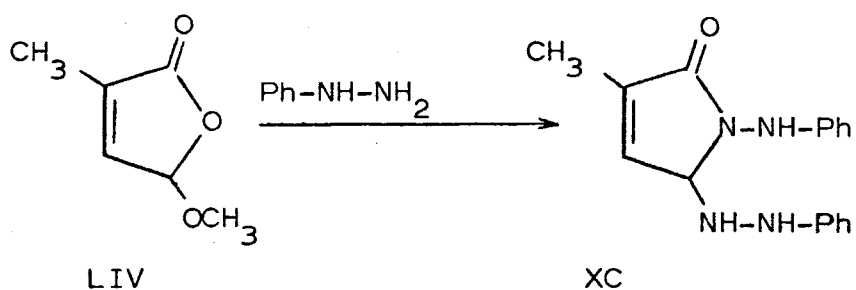
Hemos indicado anteriormente que la reacción de los pseudoesteres 3-acrilacrílicos con fenilhidrazina podría conducir, bien a la formación de N-fenilpiridazinonas o bien a un compuesto con estructura de fenilhidrazida-fenilhidrazona que también podría ciclarse finalmente a un derivado N-fenilaminosustituido de pirrolinona (pág. 46).

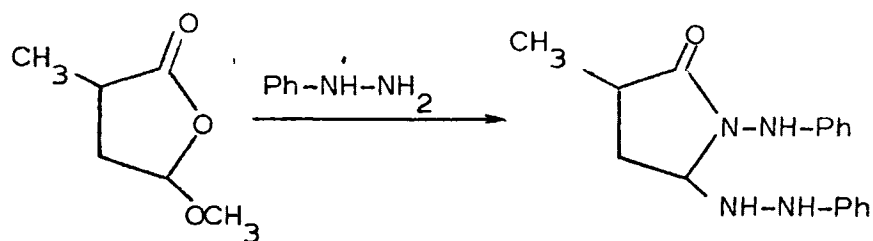
Por otra parte, en el apartado anterior hemos señalado la reactividad del doble enlace de los pseudoesteres formilacrílicos frente a aminas aromáticas, reactividad - que desaparece en el pseudoester que presenta un metilo en posición 2.

Por lo tanto, nos pareció más adecuado comenzar el

estudio de la reacción con fenilhidrazina en pseudoesteres en los que, en principio, nos fuera posible la adición del reactivo al doble enlace.

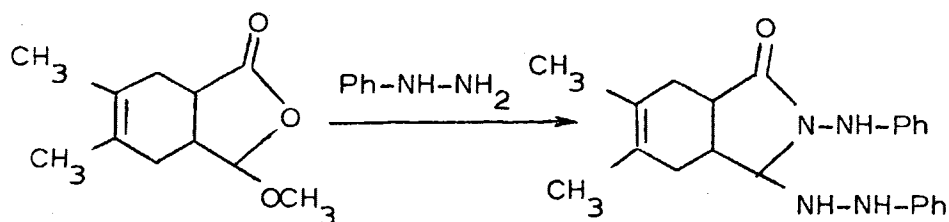
La reacción de los pseudoesteres LIV, LIX, LX, LXI con fenilhidrazina se llevó a cabo por calefacción a reflujo en etanol durante media hora. En todos los casos la reacción conduce a productos cristalinos, blancos, de punto de fusión definido que son muy poco solubles en la mayoría de los disolventes usuales. El análisis elemental nos indica que en todos ellos ha reaccionado una molécula de pseudoester con dos moléculas de fenilhidrazina, con eliminación de una molécula de metanol y otra de agua.





LX

XCII



LXI

XCIII

Los espectros IR presentan en todos los casos una - banda entre  $1685-1690\text{ cm}^{-1}$  de  $\text{C}=\text{O}$  tipo amida, e igualmente banda de  $\text{NH}$  hacia  $3300 - 3350\text{ cm}^{-1}$ . Estos datos junto con los del análisis elemental podrían estar de acuerdo - con una estructura de hidrazida-hidrazona.

Sin embargo, los espectros UV no presentan el máximo intenso característico de las fenilhidrazonas conjugadas, que aparece hacia  $350\text{ m}\mu$  ( $17.000$ ) lo que nos hace - pensar que en la molécula no existe el cromóforo típico - de una fenilhidrazona. Por otra parte, los espectros co -

rresponden en realidad al de un compuesto aromático como -  
la propia fenilhidrazina.

Espectros UV de las N-fenilamino-pirrolin-2-onas 5-susti -  
tuidas.

Compuesto	EtOH max. $\lambda_{m\mu}$ ( $\epsilon$ )
XC	238 (24777), 286 (4400), 350 (2962)
XCI	238 (25060), 282 (4185)
XCII	240 (23680), 285 (3603)
XCIII	238 (22987), 280 (4706)

Los espectros de RMN en DMSO-d<sub>6</sub> presentan un conjun  
to de señales, semejantes en todos ellos, que resumimos -  
en la Tabla VIII.

Tabla VIII. Espectros RMN de las N-fenilamino-pirrolin-2-onas 5-sustituídas.

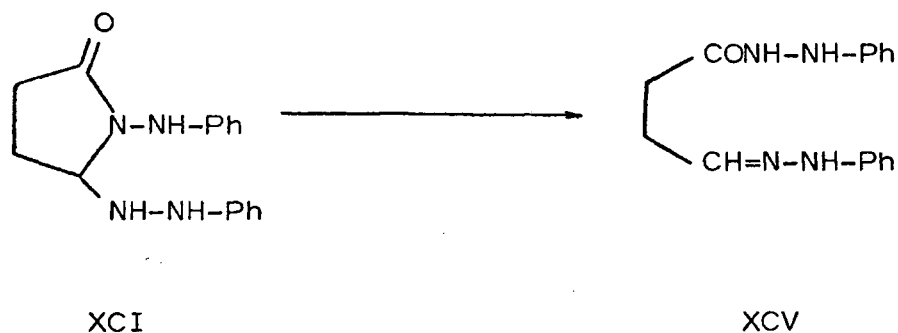
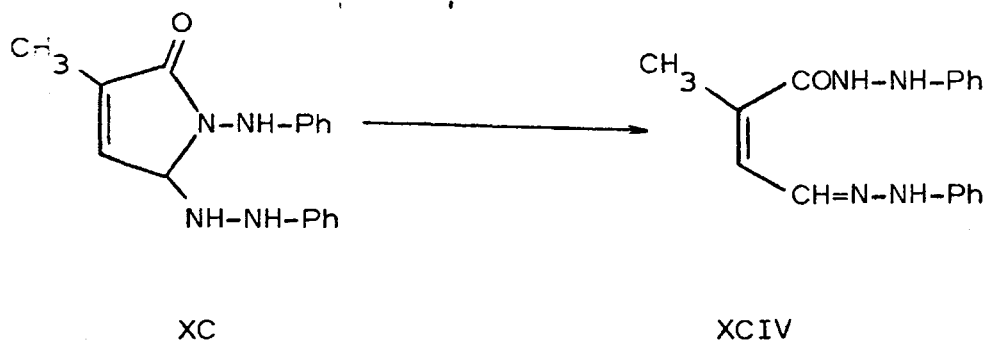
Compuesto	NH	aromáticos	NH	C <sub>5</sub>
XC	2,16	2,54 - 3,54	4,54	4,98
XCI	2,34	2,60 - 3,50	4,69	5,32
XCII	2,29	2,63 - 3,63	4,67	5,38
XCIII	-	2,58 - 3,67	-	5,98

El singulete que aparece a campo más bajo (2,1 - 2,3  $\tau$ ), que desaparece al agitar con D<sub>2</sub>O, es asignable a un NH, que se encuentra unido directamente a un fenilo. - Los protones aromáticos al presentar una señal centrada - hacia 3  $\tau$ , parecen indicar que los dos fenilos son del mismo tipo. La señal ancha que aparece sobre 4,5 - 4,7  $\tau$  y que desaparece en presencia de D<sub>2</sub>O, teniendo en cuenta el valor del desplazamiento químico y de la existencia de acoplamiento, se asigna al NH unido al C<sub>5</sub>. Finalmente, la



señal que aparece sobre 5  $\tau$  y que se simplifica en el espectro del compuesto agitado con agua pesada, se asigna al protón en C<sub>5</sub>. La comparación de estos datos con los espectros de las pirrolinonas (Tablas III, IV, V y VI) nos permite atribuir a los productos de reacción de los pseudoesteres con fenilhidrazina una estructura de N-fenilaminopirrolinona sustituida en 5 por un grupo fenilhidrazino. Además, en una estructura de hidrazida-hidrazona no existiría el protón del tipo  $-\text{CH} \begin{smallmatrix} \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{N} \end{smallmatrix}$  hacia 5  $\tau$ , sino que, por el contrario, presentaría un protón de tipo CH=N que resonaría a campo más bajo y tampoco se explicaría la presencia de un NH acoplado.

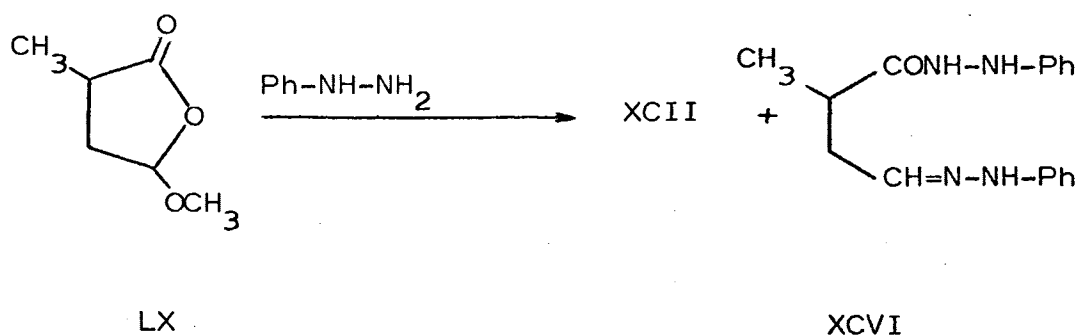
Cuando los espectros de RMN de los compuestos XC y XCI se obtienen en ácido trifluoracético no corresponden a las estructuras anteriores de pirrolinona, sino que por el contrario parecen estar más de acuerdo con una forma abierta de hidrazida-hidrazona, originada en el propio disolvente. Así en el producto de transformación de XC, además de los dos multipletes a  $\tau$  2,18 y 2,63 que corresponden a los protones aromáticos, se observan dos dobletes (J=5,1 Hz) a  $\tau$  0,69 y 1,72 asignables a los protones en C<sub>4</sub> de tipo CH=N y el olefínico en C<sub>3</sub> respectivamente. Por último el metilo aparece como un singulete a 7,26  $\tau$ . El



espectro del compuesto de transformación de XCI en las -  
 mismas condiciones presenta un singulete a  $\tau$  2,29 y un -  
 multiplete entre 2,45 - 3,0  $\tau$  correspondientes a los pro-  
 tones aromáticos; un triplete a  $\tau$  1,38 ( $J=5,1$  Hz) debido  
 al protón de tipo  $\text{CH}=\text{N}$  en  $\text{C}_4$  y un multiplete entre 6,16-  
 7,38  $\tau$  correspondiente a los protones en  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_3$ .

En la reacción del pseudoéster 2-metil-3-formilpro-  
 piónico con fenilhidrazina además del compuesto XCII de

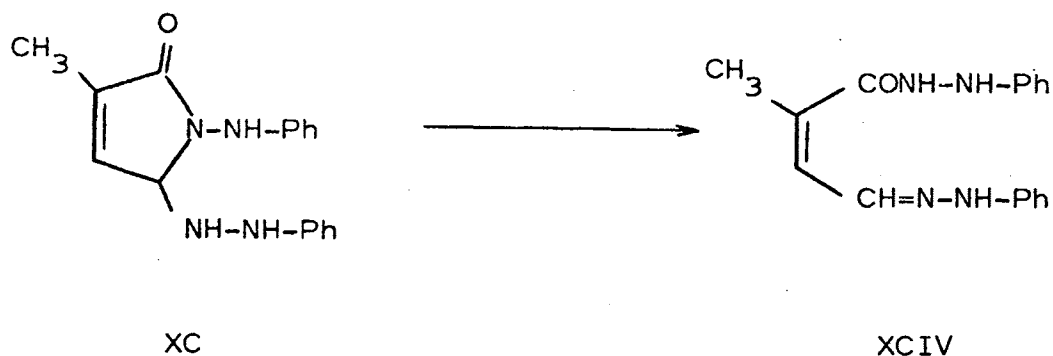
tipo pirrolinona se, observa la aparición de un segundo - producto, en proporción mucho menor, cuyo análisis elemental nos indica que se trata de un isómero del anterior. - El espectro IR presenta bandas de NH a  $3340\text{ cm}^{-1}$  y  $3260\text{ cm}^{-1}$ , así como una banda de C=O a  $1660\text{ cm}^{-1}$ . El espectro UV presenta máximos de absorción a  $230\text{ m}\mu$  ( $17136$ ) y  $278\text{ m}\mu$  ( $13700$ ). La frecuencia de la banda carbonílica, así como, el espectro UV nos indican que puede tratarse de una - forma abierta de hidrazida-hidrazona.



El espectro de RMN en DMSO- $d_6$  presenta a  $\tau$  0,29 y -2,36 sendas señales anchas que desaparecen en presencia de  $D_2O$ ; entre 2,60 - 3,52  $\tau$  un multiplete que integra los protones aromáticos y el de tipo  $CH=N$  en  $C_4$ ; así como otros dos multipletes entre 7,09 - 7,80  $\tau$  y 8,72 - 9,29  $\tau$  correspondientes a los protones en  $C_2$  y  $C_3$  y metilo respectivamente. El espectro de RMN confirma pues, la estructura -

abierta XCVI.

Los productos originados en la reacción de los pseudoesteres con fenilhidrazina, presentan otra característica común, la de su inestabilidad en ciertos disolventes orgánicos. Así, cuando XC se deja en disolución de acetato de etilo durante varias horas, se obtiene un nuevo producto - cuyo análisis elemental nos indica que se trata de un isómero del de partida. En el espectro IR se aprecia que la frecuencia carbonílica aparece más baja ( $1665\text{ cm}^{-1}$ ) y en el espectro UV se observa un máximo de absorción a  $390\text{ m}\mu$  - (16690), que es característico de las fenilhidrazonas conjugadas.



El espectro de RMN en  $\text{DMSO-d}_6$  presenta a  $\tau$  -0,66 y 1,92 sendas señales anchas que desaparecen en presencia de

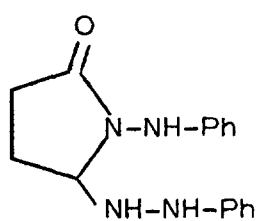
$D_2O$ , asignables a NH; un multiplete entre 2,50 - 3,34  $\tau$  - debido a los protones aromáticos y al protón de tipo CH=N en  $C_4$  y por último el metilo aparece como un pequeño doblete a 8,05  $\tau$  . La aparición de un NH a campo negativo, así como la desaparición del protón en  $C_5$  y la presencia de uno del tipo CH=N confirman la estructura abierta de -hidrazida-hidrazona XCIV (73).

En los restantes casos (XCI, XCII, XCIII) la transformación en las mismas condiciones conduce a productos de características semejantes para todos ellos, pero no pueden ser explicadas mediante una forma abierta. Se forman productos cristalinos, amarillos, de punto de fusión definido, que resultan ser idénticos en su comportamiento y datos espectroscópicos, así como en su análisis elemental, a los obtenidos a partir de XCI, XCII y XCIII por disolución en alcohol etílico con paladio sobre carbón al 10% durante varias horas.

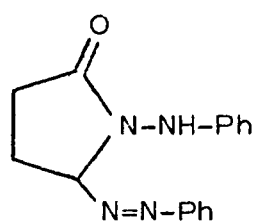
En todos los casos el análisis elemental nos indica que el compuesto tiene dos hidrógenos menos que el producto inicial.

Los espectros IR presentan banda de NH entre 3250 - 3290  $cm^{-1}$  y una banda de C=O lactama entre 1700-1720  $cm^{-1}$ .

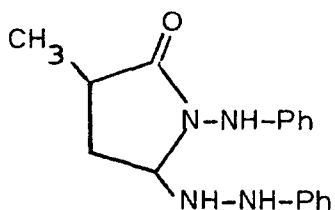
En los espectros electrónicos se observa la aparición de - un tercer máximo de absorción en la región visible siendo los espectros referibles a los de los azocompuestos (74).



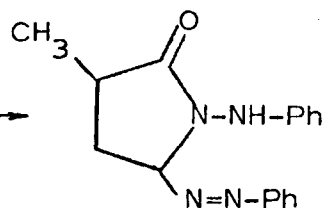
XCI



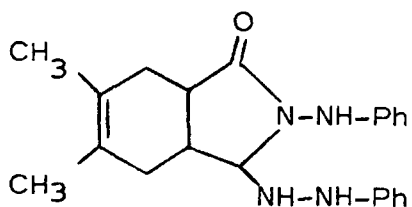
XCVII



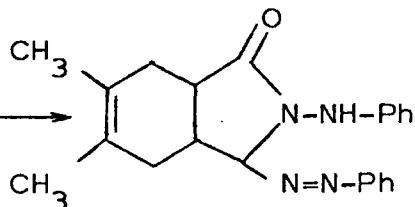
XCII



XCVIII



XCIII



XCIX

Espectros electrónicos de las N-fenilaminopirrolidin -2-  
onas 5-sustituidas.

Compuesto	EtOH máx. $\lambda m/\nu$ ( $\epsilon$ )
XCVII	232 (14386), 270 (6458), 405 (261)
XCVIII	232 271 400
XCIX	232 (14846), 272 (10046), 400 (3013)

Los datos más característicos de los espectros de RMN en DMSO- $d_6$  se resumen en la Tabla X.

Tabla X. Espectros RMN de las N-fenilaminopirrolidin -2-  
onas 5-sustituidas.

Compuesto	NH	aromáticos	C <sub>5</sub>
XCVII	1,89	2,05-2,58 2,58-3,34	4,47
XCVIII	1,83	2,07-2,60 2,60-3,47	4,65-5,05
XCIX	-	2,00-2,60 2,60-3,40	5,2

El singulete que aparece a más bajo campo y que des aparece al agitar con  $D_2O$ , es asignable a un NH unido a un fenilo. Los protones aromáticos presentan dos multipletes diferenciados, lo que parece indicar que ambos fenilos no son del mismo tipo y por último, la señal que aparece entre 4,5-5,0  $\tau$  es asignable al protón en  $C_5$ . Comparando estos datos con los de los compuestos XCI, XCII y XCIII, - observamos los siguientes hechos significativos:

- a) El protón de tipo NH que antes aparecía sobre 2  $\tau$ , en este caso resuena a campo ligeramente más bajo.
- b) La diferenciación de uno de los multipletes, debidos a los protones aromáticos, a más bajo campo entre - 2,0 - 2,5  $\tau$ , quizá por estar unido a un nuevo tipo de conjugación.
- c) La desaparición de la señal sobre 4,5  $\tau$  atribuida al NH unido al  $C_5$ .
- d) El protón en  $C_5$  ha sufrido un desplazamiento a - más bajo campo, probablemente debido a que  $C_5$  posee ahora un sustituyente de tipo -N=N.

Considerando los datos aportados por el análisis elemental, espectros electrónicos, así como por el espectro -



de RMN nos permite atribuir a los productos de transformación de XCI, XCII y XCIII una estructura de pirrolidina N-sustituida XCVII, XCVIII y XCIX, en las que la única variación ha sido la transformación del grupo hidrazino en un grupo azo en el sustituyente en C<sub>5</sub>



## PARTE EXPERIMENTAL



Los puntos de fusión y ebullición no están corregidos.

Los análisis elementales se efectuaron en el Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C.).

Los espectros IR se han registrado en espectrofotómetros Perkin-Elmer, modelos 137 y 257. Los espectros UV en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, modelo 350. Los espectros de RMN en espectrómetros Perkin-Elmer, modelos R-10 y R-12 (60 MHz). Las bandas de absorción en IR se expresan en  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ). Las longitudes de onda de los máximos de absorción se expresan en  $m\mu$  y los valores entre paréntesis corresponden a los coeficientes de extinción. Los espectros de RMN se expresan en valores  $\tau$  (ppm), empleando T.M.S. como referencia interna.

La cromatografía gas-líquido se ha llevado a cabo en un aparato Perkin-Elmer, modelo F-11. Se han utilizado las siguientes columnas: Reoplex-400 al 4% sobre Cromosorb G; Apiezon-L al 4% sobre Cromosorb G, en columnas de 1/4"  $\phi$  y 6 ft, empleando como gas portador nitrógeno.

Para la cromatografía en capa fina se ha utilizado -gel de sílice Merck-G, en capa de 0,25 mm. de espesor.

Para la cromatografía en capa fina preparativa se ha utilizado gel de sílice Merck F<sub>254</sub>, en capas de 2 mm. de espesor.

## I. FOTOOXIGENACION DE FURANOS





## I. FOTOOXIGENACION DE FURANOS

### A. Fotooxigenación de furano en metanol

Se disuelven 7 g (0,1 mol) de furano y 400 mg de Rosa Bengala en 400 ml de metanol. La mezcla se irradia en corriente de aire con una lámpara OSRAM HQL 125, se utiliza como recipiente de reacción un aparato de vidrio Pyrex de 500 ml de capacidad, provisto de un alojamiento con refrigeración, para la fuente luminosa y un dispositivo en su parte inferior para la entrada de aire a través de una placa de vidrio poroso. La mezcla se irradia hasta que se comprueba que ha desaparecido el furano, por cromatografía gas-líquido, aproximadamente durante 8 horas. La solución irradiada se concentra cuidadosamente en rotavapor a temperatura ambiente, hasta la total eliminación del metanol y se obtienen los espectros IR y RMN del producto bruto.

Espectro IR (liq.): 3400 (OH); 1790, 1760 (C=O); 1620 (C=C).

Espectro RMN (CCl<sub>3</sub>D): 2,65 (d, 1H, C<sub>3</sub>, J<sub>2,3</sub>=5,3); 3,74 (d, 1H, C<sub>2</sub>, J<sub>2,3</sub>=5,3); 3,65 (s, 1H, C<sub>4</sub>).

4,36 (d, 1H,  $C_4$ ,  $J_{3,4}=2$ ); 6,14 (m, 1H,  $C_3$ ); 7,18 (d, 2H,  $C_2$ ,  $J_{2,3}=1,4$ ).

La primera serie de señales del espectro de RMN coincide con las del ácido cis-3-formilacrílico (XII) (Rendimiento 80%). La segunda serie corresponde a la 3,4-epoxibutírolactona (XIII), cuya estructura se discute más adelante.

a) Reacción con fenilhidrazina

Se añaden 2 g (0,02 moles) de fenilhidrazina en 20 ml de ácido acético sobre 40 ml (0,01 moles) de solución irradiada, al diluir con agua aparece un sólido amarillo que funde a 135°C.

Espectro IR (nujol) : 3300 (NH); 1625 (C=N); 1600 (C=C).

Espectro UV (etanol): 394

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): -0,33 (s, 2H, NH); 2,19 - 2,38 (m, 2H, CH=N); 2,63 - 3,48 (m, 12H, 10 arom. y 2 olef.).

Los espectros IR, UV, RMN coinciden con los de la bis-fenilhidrazona del dialdehído obtenido por hidrólisis del 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofurano.

Por posterior dilución de las aguas madres precipita un sólido de punto de fusión  $155^{\circ}\text{C}$ , que coinciden con la fenilhidrazona del ácido cis-3-formilacrílico, comprobado por su espectro IR y punto de fusión mixto.

b) Reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina

Se hacen reaccionar con 2,4-dinitrofenilhidrazina en medio metanólico ácido 40 ml (0,01 moles) de la solución - metanólica irradiada; inmediatamente precipita un sólido - rojo y en las aguas madres, al cabo de unas horas precipita un sólido amarillo. Cuando la reacción se lleva a cabo hirviendo a reflujo durante media hora se obtiene un tercer - producto que difiere en su comportamiento sobre capa fina (fase móvil cloroformo) de los anteriores.

El sólido rojo recristalizado de benceno - éter de - petróleo funde a  $175^{\circ}\text{C}$ .

Espectro IR (nujol) : 3300 (NH); 1625 (C=N); 1600 (C=C).

Espectro UV (etanol) : 372

Estos datos coinciden con los de la bis-2,4-dinitrofenilhidrazona del 1,2-diformietileno, y es idéntica a la obtenida en las mismas condiciones a partir del 2,5-dimeto

xi-2,5-dihidrofurano.

El producto amarillo coincide con la 2,4-dinitro-fenilhidrazona del trans-3-formilacrilato de metilo; - comprobado por su espectro IR y punto de fusión mixto.

El tercer producto coincide con la bis-2,4-dinitro-fenilhidrazona del 3-oxo-4,4-dimetoxibutirato de metilo - (XVII).

#### 3,4-Epoxibutirolactona (XIII)

El residuo resultante de eliminar el metanol se disuelve en cloroformo y se lava con disolución saturada de bicarbonato sódico, la fracción neutra obtenida pesa 0,8 g. Se purifica por cromatografía sobre capa fina preparativa (benceno-acetato de etilo), obteniéndose así un líquido - cuyo análisis elemental no coincide exactamente con el teórico, pues si bien la cromatografía en capa fina es el único método de purificación, el compuesto sufre una ligera descomposición.

Espectro IR (líq.): 1790 (C=O)

Espectro RMN (CCl<sub>3</sub>D): 4,36(d, 1H, C<sub>4</sub>, J<sub>3,4</sub>=2); 6,14 (m, - 1H, C<sub>3</sub>); 7,18 (d, 2H, C<sub>2</sub>, J<sub>2,3</sub>=1,4).

El espectro de RMN coincide con la segunda serie - de señales del espectro de RMN de la mezcla bruta.

2,4-Dinitrofenilhidrazona (XVII).- Por reacción de la 3,4 epoxibutirolactona con solución metanólica ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina, hirviendo a reflujo durante - 20 minutos, se obtiene un sólido naranja, cuyo espectro IR, análisis elemental y punto de fusión (253-254°C), - coinciden con los de la bis-2,4-dinitrofenilhidrazona del 3-oxo-4,4-dimetoxibutirato de metilo (31).

Acido 3-hidroxi-3-formilpropiónico (XV)

Se hierven a reflujo durante media hora 300 mg (0,003 moles) de 3,4-epoxibutirolactona en 10 ml de agua. Al eliminar el agua queda un residuo sólido, que lavado con metanol conduce a un sólido blanco, de punto de fusión - 153-155°C.

Análisis

Calculado para  $C_4H_6O_4$ : C, 40,68; H, 5,12.

Encontrado . . . . .: C, 40,71; H, 4,95.

Espectro IR (nujol): 3400 (OH); 1710 (C=O).

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,7 (señal ancha, que desaparece en presencia de  $D_2O$ ); 4,4 - 5,7 (señal compleja); 5,7-6,5 (m).

2,4-Dinitrofenilhidrazona (XVII).- Por una reacción del ácido XV con solución metanòlica ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina en caliente, se obtiene la bis-2,4-dinitrofenilhidrazona del 3-oxo-4,4-dimetoxibutirato de metilo.

3-Hidroxi-4,4-dimetoxibutirato de metilo (XVI)

Se hierven a reflujo durante dos horas 1,5 g (0,015 moles de 3,4-epoxibutirolactona con 200 ml de metanol que contiene unas gotas de ácido clorhídrico. A continuación se neutraliza con acetato sódico, se concentra y extrae con éter. Los extractos etéreos se concentran y se destilan p.e. 83-88°C/2 mm.

Análisis

Calculado para  $C_7H_{14}O_5$ : C, 47,18; H, 7,91

Encontrado . . . . .: C, 47,32; H, 7,79.

Espectro IR (liq.) : 3400 (OH); 1730 (C=O).

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 4,8 (s, 1H, -OH en  $C_3$ ); 5,82 (d, 1H, en  $C_4$ ,  $-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \end{smallmatrix}$ ,  $J_{3,4}=5,7$ ); 5,9-6,3 (m, 1H en  $C_3$ ); 6,4 (s, 3H,  $-\text{COOCH}_3$ ); 6,65 (s, 6H,  $-\text{OCH}_3$ ); 7,5-7,7 (m, 2H, en  $C_2$ ).

2,4-Dinitrofenilhidrazona (XVII).-- Por reacción de XVI - con solución metanólica ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina, se obtiene la bis-2,4-dinitrofenilhidrazona del 3-oxo-4,4-dimetoxibutirato de metilo.

#### B. Fotooxigenación de 3-metilfurano en metanol

Se disuelven 8,2 g. (0,1 mol) de 3-metilfurano y 400 mg de Rosa Bengala en 400 ml de metanol. Se irradia la mezcla en corriente de aire durante 8 horas. La solución irradiada se concentra cuidadosamente en rotavapor a temperatura ambiente hasta la total eliminación del metanol y se obtienen los espectros IR y RMN del producto bruto.

Espectro IR (liq.) : 3350 (OH); 1790, 1760 (C=O); 1660 (C=C).

Espectro RMN ( $\text{CCl}_3\text{D}$ ) : 3,09 (c, 1H,  $\text{C}_3$ ); 3,89 (c, 1H,  $\text{C}_4$ );  
4,37 (s, 1H, OH en  $\text{C}_4$ ); 8,10 (dd,  
3H,  $\text{CH}_3$ ).

Estas señales coinciden con las del ácido 2-metil-  
cis-3-formilacrílico (XIX).

3,98 (señal ancha, 2H,  $\text{C}_2$ , OH); -  
4,12 (m, 1H,  $\text{C}_4$ ); 7,91 (d, 3H,  $\text{CH}_3$   
en  $\text{C}_3$ ).

Estas señales coinciden con las del ácido 3-metil-  
cis-3-formilacrílico (XX).

4,38 (d, 1H,  $\text{C}_4$ ,  $J_{3,4}=2$ ); 6,18 (m,  
1H,  $\text{C}_3$ ); 6,95-7,19 (m, 1H,  $\text{C}_2$ ); -  
8,64 (d, 3H,  $\text{CH}_3$  en  $\text{C}_2$ ,  $J=6,6$ ).

Estas señales se han asignado a la epoxibutirolacto  
na XXI.

4,40 (m, 1H,  $\text{C}_4$ ); 7,2 (s, 2H,  $\text{C}_2$ );  
8,4 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  en  $\text{C}_3$ ).

Estas señales se han asignado a la epoxibutirolacto  
na XXII

4,2 (señal ancha, 3H); 6,52 (s, 3H,  
 $\text{OCH}_3$ ); 8,14 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ).



Estas señales pueden corresponder a una estructura de metoxihidroperóxido XXIII.

a) Reacción con fenilhidrazina

Se añaden 2 g (0,02 moles) de fenilhidrazina en - 20 ml de ácido acético sobre 40 ml (0,01 mol) de solución irradiada, al diluir con agua aparece un sólido amarillo que recristalizado de ciclohexano funde a 161°C.

Espectro IR (nujol): 3300, 3400 (NH); 1600 (C=C).

Espectro UV (etanol): 400 (56323).

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 7,89 , 8,08 (s, 3H,  $CH_3$ ); 3,60 (d, 1H, olef.,  $J=10$ ); 2,5 - 3,3 (m, 10 H, arom.); 2,28 (s, 1H, CH=N); 1,95 (d, 1H, CH=N,  $J=10$ ); -0,32 (s, 1H, NH); -0,22 (s, 1H, NH).

Por posterior dilución de las aguas madres precipita un sólido amarillo de punto de fusión 145°C, que coincide con la fenilhidrazona del ácido 2-metil-cis-3-formilacrílico, comprobado por su espectro IR, punto de fusión mixto y cromatografía sobre capa fina.

b) Reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina

Se hacen reaccionar 40 ml (0,01 mol) de la solución irradiada con 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido acético-ácido sulfúrico-agua, precipitando un sólido rojo.

Espectro IR (nujol): 3300 (NH); 1610 (C=N); 1600 (C=C).

Espectro UV (etanol): 370 (10273).

En las aguas madres precipita un sólido amarillo - que coincide con las 2,4-dinitrofenilhidrazonas de los - esteres metílicos de los ácidos 2-metil-cis y trans -3-formilacrílicos.

C. Fotooxigenación de 2-metilfurano1. En metanol a temperatura ambiente

Se disuelven 8,2 g (0,1 mol) y 400 mg de Rosa Bengala en 400 ml de metanol. Se sigue el curso de la reacción por cromatografía gas-líquido, observandose que desaparece el pico correspondiente al silvano y aparece otro de mayor tiempo de retención; la mezcla se irradia hasta

que se comprueba que ha desaparecido el producto de partida, aproximadamente 8 horas.

2-Metoxi-2-metil-5-hidroperoxi-2,5-dihidrofurano (XXV)

Se concentran cuidadosamente en el rotavapor, a temperatura ambiente, 40 ml de la solución irradiada hasta la total eliminación del metanol, apareciendo un sólido amarillo pálido que recristalizado de benceno-éter de petróleo a baja temperatura ( $-60^{\circ}\text{C}$ ) tiene color blanco y funde a  $80^{\circ}\text{C}$ .

Espectro IR (nujol): 3250 (OOH)

Espectro RMN ( $\text{CCl}_3\text{D}$ ): 3,88 (s, 3H, 2 olef. y  $-\text{CH}=\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ ); -  
6,73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 8,44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

a) Reacción con fenilhidrazina

Se añaden 2 g (0,02 moles) de fenilhidrazona en 20 ml de ácido acético sobre 40 ml (0,01 mol) de solución metanólica irradiada, al diluir con agua aparece un sólido amarillo que recristalizado de ciclohexano funde a  $133^{\circ}\text{C}$ .

Análisis

Calculado para  $C_{17}H_{18}N_4$ : C, 73,4; H, 6,5; N, 20,1.

Encontrado . . . . . : C, 73,1; H, 6,5; N, 20,0.

Espectro IR (nujol): 3300 (NH); 1625 (C=N); 1600 (C=C).

Espectro UV (etanol): 380

Espectro RMN ( $CCl_3D$ ): 8,04 (s, 3H,  $CH_3$ ); 3,37-3,44 (m, -  
2H, olef.); 2,52-3,20 (m, 11 H, 10  
arom. y  $CH=N$ ).

b) Reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina

Se hacen reaccionar 40 ml (0,01 mol) de la solución irradiada con 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido acético-ácido sulfúrico-agua, precipitando un sólido rojo que re - cristalizado de piridina funde a 286°C.

Espectro IR (nujol): 3300 (NH); 1625 (C=C).

Espectro UV ( $CHCl_3$ ): 257, 321, 400.

Estas características coinciden con la bis-2,4-dinitrofenilhidrazona de la 3-acetilacroleína.

Junto con el sólido anterior aparece en menor proporción otro producto que recristalizado de clorobenceno funde a 180°C.

### Análisis

Calculado para  $C_{11}H_{12}N_4O_6$ : C, 42,3; H, 3,9; N, 18,0.

Encontrado . . . . . : C, 42,5; H, 3,9; N, 17,8.

Espectro IR (nujol): 3250 (NH), 1700 (C=O).

Espectro UV (etanol): 220, 256, 326.

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 8,62 (s, 3H,  $CH_3$ ); 7,3-7,8 (m, sin integral); 2,54 (d, 1H, arom. en  $C'_6$ ,  $J=9,3$ ); 1,65 (dd, 1H, arom. en  $C'_5$ ,  $J=9,3$ ,  $J=2,6$ ); 1,06 (d, arom. en  $C'_3$ ,  $J=2,6$ ); 0,24 (s, 1H, NH).

Espectro RMN (piridina): 8,4 (s, 3H,  $CH_3$ ); 7,1-7,7 (m, 4H,  $C_3$ ,  $C_4$ ).

### Pseudoester metílico del ácido acetilacrílico (XXVI)

Se disuelven 16,4 g (0,2 moles) de silvano y 800 mg de Rosa Bengala en 800 ml de metanol. Se irradia la mezcla

en corriente de aire durante 40 horas. Se elimina lentamente el metanol y a continuación el residuo se hierve con  $\text{Cl}_2\text{Sn}$  hasta reacción negativa de peróxidos, y se destila. P.e.  $72^\circ\text{C}/4\text{ mm}$ . (Rendimiento 60%).

Espectro IR (liq.): 1760, 1740 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Espectro RMN ( $\text{CCl}_3\text{D}$ ): 2,71 (d, 1H,  $\text{C}_3$ ,  $J_{2,3}=5,3$ ); 3,76 (d, 1H,  $\text{C}_2$ ,  $J_{2,3}=5,3$ ); 6,76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 8,34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

## 2. En benceno - éter de petróleo a baja temperatura

Se disuelven 4,1 g (0,05 moles) de 2-metilfurano y 50 mg de dinaftilendiofeno en 320 ml de éter de petróleo y 160 ml de benceno. La mezcla se irradia durante 3 horas a baja temperatura ( $-20^\circ\text{C}$ ); la solución tiene un olor acre característico de los peróxidos de tipo ozónido.

### a) Reacción con metanol

Se le adicionan 10 ml de metanol a 100 ml (0,01 mol) de solución irradiada. En cromatografía gas-líquido se aprecian los mismos picos que cuando se cromatografía el 2-metoxi-2-metil-5-hidroperoxi-2,5-dihidrofurano. Por

concentración de la solución aparece un sólido que recristalizado de benceno-éter de petróleo a baja temperatura ( $-60^{\circ}\text{C}$ ) funde a  $80^{\circ}\text{C}$  y cuyos espectros IR y RMN son idénticos a los del 2-metoxi-2-metil-5-hidroperoxi-2,5-dihidrofurano.

b) Reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina

Se hacen reaccionar 100 ml (0,01 mol) de solución irradiada con 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido acético-ácido sulfúrico-agua, precipitando un sólido que recristalizado de etanol se separa en dos diferentes que coinciden con los obtenidos en la reacción del 2-metoxi-2-metil-5-hidroperoxi-2,5-dihidrofurano con el mismo reactivo.

D. Fotooxigenación de 2,5-dimetilfurano

1. En metanol a temperatura ambiente

Se disuelven 5 g (0,05 moles) de 2,5-dimetilfurano y 400 mg de Rosa Bengala en 400 ml de metanol, la mezcla se irradia en corriente de aire durante 3 horas. La reacción se sigue por cromatografía gas-líquido.

2-Metoxi-5-hidroperoxi-2,5-dimetil-2,5-dihidrofurano (XXXI)

Se concentran cuidadosamente en rotavapor a temperatura ambiente 80 ml (0,01 mol) de la solución irradiada, apareciendo un sólido blanco que recristalizado de benceno-éter de petróleo a baja temperatura funde a 72°C.

Espectro IR (nujol): 3330 (OOH).

Espectro RMN ( $\text{CCl}_3\text{D}$ ): 8,48, 8,42, 8,40, 8,38 (s, 6H, - $\text{CH}_3$ ); 6,8, 6,50 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,92 4,07 (m, 2H,  $\text{C}_3, \text{C}_4$ ).

a) Reacción con fenilhidrazina

Se añaden sobre 40 ml (0,005 moles) de solución irradiada 1 g (0,01 mol) de fenilhidrazina en 10 ml de ácido acético; precipitando un sólido amarillo que recristalizado de ciclohexano funde a 205°C.

Espectro IR (nujol): 3300 (NH); 1600 (C=C)

Espectro UV (etanol): 378 (10700).

Espectro RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 7,95 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 3,40 (s, 2H, -olef.); 2,7-3,30 (m, 10 H, arom.); 0,72 (s, 2H, NH).



b) Reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina

Se hacen reaccionar 40 ml de la solución irradiada con 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido acético-ácido sulfúrico-agua, precipitando un sólido rojo que recristalizado de clorobenceno-éter de petróleo, funde a 280°C.

Espectro IR (nujol): 3300 (NH); 1610 (C=C).

Estas características coinciden con la bis-2,4-dinitrofenilhidrazona de 1,2-diacetilacroleína.

2. En benceno-éter de petróleo

Se disuelven 4,5 g (0,46 moles) de 2,5-dimetilfurano y 75 mg de dinaftilentiofeno en 200 ml de benceno y - 400 ml de éter de petróleo. La mezcla se irradia durante 3 horas a baja temperatura (-20°C), la solución tiene un olor acre.

a) Reacción con metanol

Se le adicionan 10 ml de metanol a 100 ml (0,01 mol) de solución irradiada y en cromatografía gas-líquido se - aprecian los mismos picos que cuando se cromatografía el

2-metoxi-5-hidroperoxi-2,5-dimetil-2,5-dihidrofurano. Por concentración aparece un sólido que recristalizado de - benceno-éter de petróleo a baja temperatura funde a 72°C. Los espectros IR y RMN coinciden con los del 2-metoxi-5-hidroperoxi-2,5-dimetil-2,5-dihidrofurano.

b) Reacción con fenilhidrazina

Se añaden 2,16 g (0,02 moles) de fenilhidrazina en 10 ml de ácido acético a 100 ml (0,01 mol) de solución - irradiada; precipitando un sólido amarillo que coincide con la bis-fenilhidrazona del 1,2-diacetiletileno, obtenido anteriormente a partir del 2-metoxi-5-hidroperoxi-2,5-dimetil-2,5-dihidrofurano en las mismas condiciones. Comprobado por su espectro IR y punto de fusión.

c) Reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina

Se hacen reaccionar con 2,4-dinitrofenilhidrazina - en ácido acético-ácido sulfúrico-agua, 100 ml (0,01 mol) de la solución irradiada, precipitando un sólido rojo que coincide con la bis-2,4-dinitrofenilhidrazona del 1,2-diacetiletileno, obtenida ya anteriormente a partir del 2-metoxi-

5-hidroperoxi-2,5-dimetil-2,5-dihidrofurano en las mismas condiciones. Comprobado por su espectro IR y punto de fusión.

E. Fotooxigenación de ácidos furoicos en metanol

1. Fotooxigenación de ácido 2-furoico. Obtención de ácido cis-3-formilacrílico.

Se disuelven 11,2 g (0,1 mol) de ácido furoico y 400 mg de Rosa Bengala en 400 ml de metanol. La mezcla se irradia durante 8 horas en corriente de aire. La solución irradiada se concentra cuidadosamente en rotavapor a temperatura ambiente, hasta la total eliminación del metanol, apareciendo un sólido que recristalizado de cloroformo funde a 59-60°C (Rendimiento 85%).

Espectro IR (nujol): 1790, 1760 (C=O); 1620 (C=C).

Estas características coinciden con las del ácido - cis-3-formilacrílico (XII).

La solución irradiada se calienta a reflujo en presencia de  $V_2O_5$  durante 14 horas. Por cromatografía gas-lí-

quido se comprueba la formación del pseudoéster metílico del ácido cis-3-formilacrílico. Se elimina el metanol y el residuo se destila a la trompa. P.e. 94°C/12 mm. (Rendimiento 75%).

a) Reacción con fenilhidrazina

Cuando se hace reaccionar la solución irradiada con fenilhidrazina en ácido acético, al diluir con agua precipita un sólido de punto de fusión 155°C que coincide con la fenilhidrazona del ácido cis-3-formilacrílico. Dos muestras de ambos productos presentan idéntico comportamiento en cromatografía de capa fina (fase móvil 9 benceno/1 - ácido acético).

Espectro IR (nujol): 3310, 3290 (NH); 1695 (C=O); 1600 (C=C).

Espectro UV (etanol); 350 (49866).

Espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): -1,15 (s, 1H, NH); 1,2 (d, 1H, C<sub>4</sub>, J<sub>3,4</sub>=9,3); 2,5-3,4 (m, 7H, arom., C<sub>3</sub>, OH); 4,2 (d, 1H, C<sub>2</sub>, J<sub>2,3</sub>=12).

b) Reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina

Cuando se hace reaccionar la solución irradiada - con 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido acético-ácido sulfúrico-agua, precipita un sólido amarillo.

La cromatografía en capa fina empleando como fase - móvil cloroformo muestra dos manchas cuyos Rf coinciden - con los de las 2,4-dinitrofenilhidrazonas de los esteres metílicos de los ácidos cis y trans-3-formilacrílicos.

Espectro IR (nujol): 3300 (NH); 1710 (C=O); 1600 (C=C).

2. Fotooxigenación del ácido 3-metil-2-furoico.- Obtención del ácido 2-metil-cis-3-formilacrílico.

Se disuelven 12,6 g (0,1 mol) de ácido 3-metilfuroico y 400 mg de Rosa Bengala en 400 ml de metanol. La mezcla se irradia en corriente de aire durante 8 horas. La solución irradiada se concentra cuidadosamente en rotavapor a temperatura ambiente, hasta la total eliminación del metanol, apareciendo un sólido que recristalizado de benceno-éter de petróleo funde a 75-77°C (Rendimiento 85%).

Espectro IR (nujol): 3350 (OH); 1760 (C=O); 1660 (C=C).

Estas características coinciden con las del ácido 2-metil-cis-3-formilacrílico (XIX).

La solución irradiada se calienta a reflujo en presencia de  $V_2O_5$  durante 14 horas. Por cromatografía gas-líquido se comprueba la formación del pseudoester metílico del ácido 2-metil-cis-3-formilacrílico. Se elimina el metanol y el residuo se destila a la trompa. P.E. 97°C/12 mm. (Rendimiento 75%).

a) Reacción con fenilhidrazina

Se añaden 2 g (0,02 moles) de fenilhidrazina en 20 ml de ácido acético sobre 40 ml (0,01 mol) de solución irradiada, al diluir con agua precipita un sólido amarillo de punto de fusión 145°C.

Espectro IR (nujol): 3400 (NH); 1670 (C=O); 1600 (C=C).

Espectro UV (etanol): 335 (15833)

Espectro RMN ( $DMSO-d_6$ ): 8,03, 7,83 (d, 3H,  $CH_3$ ); 2,43 - 3,53 (m, 7H, arom., olef., OH); 2,05, 1,5 (d, 1H,  $CH=N$ ,  $J=5$ , -  $J=10$ ); -0,7 (s, 1H, NH).

Por su punto de fusión y datos espectroscópicos se comprueba que se trata de las fenilhidrazonas de los ácidos 2-metil-cis y trans-3-formilacrílicos.

b) Reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina

Cuando la solución irradiada se hace reaccionar con 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido acético-ácido sulfúrico-agua, precipita un sólido amarillo. La cromatografía - en capa fina empleando como fase móvil cloroformo, muestra dos manchas cuyos Rf coinciden con las de la 2,4-dinitrofenilhidrazonas de los esteres metílicos de los ácidos 2-metil-cis- y trans-3-formilacrílicos.

Espectro IR (nujol): 3300, 3120 (NH); 1710 (C=O); 1620 (C=C).





## II. SINTESIS DE ALGUNOS HETEROCICLOS NITROGENADOS



## II. SINTESIS DE ALGUNOS HETEROCICLOS NITROGENADOS

## A. DERIVADOS DE PIRIDAZINA

1. 3(2H)-Piridazinona (XLIV)

Se añade 1 g (0,02 moles) de hidrato de hidrazina a 40 ml (0,01 mol) de solución metanólica procedente de la fotooxigenación del ácido furoico o del furano. Se elimina el metanol y el residuo se extrae con benceno; por concentración precipita un sólido de punto de fusión 75°C. (Rendimiento 50%). El Pf no se rebaja en un punto de fusión mixto con una muestra auténtica de 3(2H)-piridazinona.

Espectro IR (nujol): 3400 (NH); 1650, 1600 (CONH).

2. 4-Metil-3(2H)-piridazinona (XLV)

Se añade 1 g (0,02 moles) de hidrato de hidrazina a 40 ml (0,01 mol) de solución metanólica procedente de la fotooxigenación del ácido 3-metilfuroico o del 3-metilfurano. Se concentra hasta eliminación total del metanol y

el residuo se recristaliza de benceno, resultando un sólido blanco de punto de fusión 155°C, que no se rebaja en un punto de fusión mixto con una muestra auténtica de 4-metil-3(2H)-piridazinona.

Espectro IR (nujol): 3400 (NH); 1640, 1605 (CONH)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 7,93 (d, 3H,  $CH_3$ ); 2,68 (m, 1H,  $C_5$ ,  $J_{5,6}=4$ ); 2,18 (d, 1H,  $C_6$ ,  $J_{5,6}=4$ )  
-2,92 (banda ancha, 1H, NH).

### 3. 6-Metil-3(2H)-piridazinona (XLVII)

Se añade 1 g (0,02 moles) de hidrato de hidrazina a 40 ml (0,01 mol) de solución metanólica procedente de la fotooxigenación del 2-metilfurano, observándose un aumento apreciable de temperatura en la disolución. Por cromatografía gas-líquido se demuestra la desaparición del hidroperóxido de la disolución y la presencia de un producto nuevo de mayor tiempo de retención.

Por concentración precipita 6-metil-3(2H)-piridazinona, que recristalizada de clorobenceno funde a 125°C. (Rendimiento 85%). El punto de fusión no se rebaja en un

punto de fusión mixto con una muestra auténtica de 6-metil-3(2H)-piridazinona.

Espectro IR (nujol): 3380 (NH); 1660, 1610 (CONH).

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 7,78 (s, 3H,  $CH_3$  en  $C_6$ ); 2,68 (d, 1H,  $C_5$ ,  $J_{4,5}=9,5$ ); 3,19 (d, 1H,  $C_4$ ,  $J_{4,5}=9,5$ ).

En el filtrado se encuentra el producto nuevo de - mayor tiempo de retención. Este se extrae del residuo con cloroformo y se ha caracterizado como 3-metilpiridazina - (IL).

Espectro IR (nujol): 1600 (C=C); 1625 (C=N).

Espectro RMN ( $CCl_3D$ ): 7,3 (s, 3H,  $CH_3$ , en  $C_3$ ); 2,62-2,69 (m, 2H,  $C_4$ ,  $C_5$ ); 0,96 (m, 1H,  $C_6$ ).

#### 4. 3,6-Dimetilpiridazina (LII)

Se disuelven 0,5 g. (0,01 mol) de hidrato de hidrazina en 40 ml (0,005 moles) de solución metanólica procedente de la irradiación del 2,5-dimetilfurano, observan-

dose un aumento apreciable de temperatura en la solución. Por cromatografía gas-líquido se observa la desaparición del producto de partida y la presencia de un nuevo producto de mayor tiempo de retención. Se concentra la solución metanólica, se extrae con cloroformo, se evapora el disolvente y el residuo se destila. P.e. 83°C/15 mm. (Rendi - miento 80%).

Espectro IR (nujol): 1590 (C=C)

Espectro UV (etanol): 258 (1700); 312 (320).

Espectro RMN ( $\text{CCl}_3\text{D}$ ): 7,35 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 2,72 (s, 2H,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$ ).

Picrato p.f. 166°C.

## B. DERIVADOS DE PIRROLINONA

### 1. Síntesis de 5-hidroxi-3-pirrolin-2-ona y derivados

Método general de Obtención.- 10 mmol del pseudoester correspondiente y 25 ml de amoníaco concentrado se agitan - enfriando con hielo hasta la desaparición del pseudoester de partida (comprobado por CGL). En el caso de los pseudo

esteres 2-halogenados el tiempo de reacción no debe pasar de 1 hora y en el de los pseudoesteres 3-halogenados de media hora. La mezcla de reacción se concentra en rotavapor manteniendo la temperatura inferior a 40°C. La hidroxilactama se extrae con el disolvente adecuado. El compuesto se purifica por recristalización o por capa fina preparativa (acetato de etilo).

Datos analíticos de las 5-hidroxi-3-pirrolin-2-onas

5-Hidroxi-3-pirrolin-2-ona (VIII)

Pf. 102°C. Recristalizado de acetona.

Rendimiento 65%.

Espectro IR (BrK): 1690, 1660 (C=O)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,65 (banda ancha, 1H, NH); 2,98 (dd, acop. f. con NH, 1H, C<sub>4</sub>, -  $J_{3,4}=5,7$ ,  $J_{4,5}=1,3$ ); 3,96 (d, - acop. f. con C<sub>5</sub> y NH, 1H, C<sub>3</sub>, -  $J_{3,4}=5,7$ ); 4,47 (dd, acop. f. con NH y C<sub>3</sub>, 1H, C<sub>5</sub>,  $J_{4,5}=1,3$ ,  $J_{5,5'}=8,0$ ); 4,00 (d, 1 OH, C<sub>5</sub>,  $J_{5,5'}=8,0$ ).

5-Hidroxi-5-metil-3-pirrolin-2-ona (LXII)

Pf. 80°C. Recristalizado de cloroformo-éter de petróleo.

Rend. 62%.

Espectro IR (nujol): 1690 (C=O)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,70 (banda ancha, 1H, NH); -  
3,02 (d, acop. f. con NH, 1H, C<sub>4</sub>,  
J<sub>3,4</sub>=6,0); 4,14 (d, acop. f. con  
NH, 1H, C<sub>3</sub>, J<sub>3,4</sub>=6,0); 4,20 (s, -  
1 OH, C<sub>5</sub>); 8,58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

5-Hidroxi-3-metil-3-pirrolin-2-ona (LXIII)

P.f. 108°C. Recristalizado de acetato de etilo-éter de petróleo.

Rend. 65%.

Análisis

Calculado para C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>N: C, 53,1; H, 6,2; N, 12,4

Encontrado . . . . .: C, 52,9; H, 6,4; N, 12,1.

Espectro IR (nujol) : 1690 (C=O)



Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,72 (banda ancha, 1H, NH); 3,45 (d, acop. f. con NH, 1H,  $C_4$ ,  $J_{4,5}=2$ ); 4,68 (dd, acop. f. con NH - 1H,  $C_5$ ,  $J_{4,5}=2$ ,  $J_{5,5'}=8,0$ ); 4,26 (d, 1 OH,  $C_5$ ,  $J_{5,5'}=8,0$ ).

5-Hidroxi-3-cloro-3-pirrolin-2-ona (LXIV)

P.f. 100°C. Recristalizado de acetato de etilo-éter de petróleo. Rend. 60%

Análisis

Calculado para  $C_4H_4O_2NC1$ : C, 36,0; H, 3,0; N, 10,5; Cl, 26,5

Encontrado . . . . . : C, 35,7; H, 3,0; N, 10,3; Cl, 26,4

Espectro IR (nujol): 1715 (C=O).

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,05 (banda ancha, 1H, NH); 2,83 (d, acop. f. con NH, 1H,  $C_4$ ,  $J_{4,5}=1,9$ ); 4,50 (dd, acop. f. con NH 1H,  $C_5$ ,  $J_{4,5}=1,9$ ,  $J_{5,5'}=9,3$ ); - 3,76 (d, 1 OH,  $C_5$ ,  $J_{5,5'}=9,3$ ).

5-Hidroxi-4-cloro-3-pirrolin-2-ona (LXV)

Pf. 122°C. Recristalizado de acetato de tilo-éter de petróleo.  
Rend. 60%.

Análisis

Calculado para  $C_4H_4O_2NCl$ : C, 36,0; H, 3,0; N, 10,5; Cl, 26,5  
Encontrado . . . . . : C, 35,7; H, 3,0; N, 10,4; Cl, 26,2

Espectro IR (nujol): 1680 (C=O)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,34 (banda ancha, 1H, NH); 3,72 (s, acop. f. con NH, 1H,  $C_3$ ); 4,56 (s, - acop. f. con NH, 1H,  $C_5$ ).

5-Hidroxi-3-bromo-3-pirrolin-2-ona (LXVI)

Pf. 118°C. Recristalizado de acetato de etilo - éter de petróleo.  
Rend. 60%

Análisis

Calculado para  $C_4H_4O_2NBr$ : C, 27,0; H, 2,3; N, 7,9; Br, 44,9  
Encontrado . . . . . : C, 27,1; H, 2,3; N, 7,8; Br, 44,9

Espectro IR (BrK) : 1710 (C=O).

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,14 (banda ancha, 1H, NH); 2,67 (d, acop. f. con NH, 1H,  $C_4$ ,  $J_{4,5}=1,9$ ); 4,50 (dd, acop.f., con NH, 1H,  $C_5$ ,  $J_{4,5}=1,9$ ,  $J_{5,5'}=9,3$ ); - 3,74 (d, 1 OH,  $C_5$ ,  $J_{5,5'}=9,3$ ).

5-Hidroxi-4-bromo-3-pirrolin-2-ona (LXVII)

Pf. 135°C. Recristalizado de acetato de etilo-éter de petróleo. Rend. 62%

Análisis

Calculado para  $C_4H_4O_2NBr$ : C, 27,0; H, 2,2; N, 7,9; Br, 45,0

Encontrado . . . . . : C, 27,2; H, 2,5; N, 8,1; Br, 44,9

Espectro IR (nujol): 1670, 1690 (C=O)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,34 (banda ancha, 1H, NH); 3,58 - (s, acop. f. con NH, 1H,  $C_3$ ); 4,54 (s, acop. f. con NH, 1H,  $C_5$ ).

Pseudoester metílico del ácido 3-formilpropiónico (LIX)

En un aparato de hidrogenación con agitación mecánica se introducen 2,3 g de pseudoester metílico del ácido cis-3-formilacrílico, disueltos en 150 ml de etanol abso-

luto y se añaden 0,1 g de paladio sobre carbon al 10%. Se absorben 700 ml de hidrógeno (cantidad teórica 400 ml). Se filtra el catalizador, se concentra en rotavapor hasta eliminación del disolvente y el residuo se destila a la trompa. P.e. 89-92°C/14 mm.

Espectro IR (líq.): 1780, 1760 (C=O)

Espectro RMN ( $\text{CCl}_4$ ): 4,52-4,70 (m, 1H,  $\text{C}_4$ ); 6,54 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,2-8,3 (m, 4H,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ).

Pseudoester metílico del ácido 2-metil-3-formilpropiónico  
(LX).

En un aparato de hidrogenación con agitación mecánica se introducen 2,56 g. de pseudoester metílico del ácido 2-metil-cis-3-formilacrílico disueltos en 150 ml de etanol - absoluto y se añaden 0,1 g de paladio sobre carbon al 10%. Se absorben 700 ml de hidrógeno (cantidad teórica 400 ml). Se filtra el catalizador, se concentra en rotavapor hasta eliminación del disolvente y el residuo se destila a la trompa. P.e. 95-100°C/14 mm.

Espectro IR (líq.): 1740, 1780 (C=O)

Espectro RMN ( $\text{CCl}_4$ ): 4,54-4,80 (m, 1H,  $\text{C}_4$ ); 6,52, 6,58 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,02-8,50 (m, 3H,  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_3$ ); 8,60-8,96 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

Pseudoester metílico del ácido 2-formil-4,5-dimetil- $\Delta^4$ -ciclohexencarboxílico (LXI)

Se calientan a reflujo durante 30 horas 10 g de 2,3-dimetil-1,3-butadieno y 6 g de pseudoester metílico del ácido cis-3-formilacrílico disueltos en 25 ml de xileno. Se elimina el disolvente en rotavapor y el residuo se destila a vacío. P.e. 136 - 140°C/4 mm. Pf. 30°C.

Espectro IR (líq.): 1780, 1770 ( $\text{C}=\text{O}$ )  
(nujol): 1780, 1770 ( $\text{C}=\text{O}$ )

Espectro RMN ( $\text{CCl}_3\text{D}$ ): 5,0 (s, 1H,  $\text{C}_2$ ); 6,52 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,80 - 7,20 (m, 2H,  $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_8$ ); 7,21 - 8,10 (m, 4H,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_6$ ); 8,34 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

Datos analíticos de las 5-hidroxi-3-pirrolidin-2-onas.5-Hidroxi-3-pirrolidin-2-ona (LXVIII)

Pf. 90°C. Recristalizado de acetona.

Rend. 65%.

Análisis

Calculado para  $C_4H_7O_2N$ : C, 47,5; H, 7,0; N, 13,9.

Encontrado . . . . .: C, 47,7; H, 7,0; N, 13,7.

Espectro IR (nujol): 1660, 1640 (C=O).

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,83 (banda ancha, 1H, NH); 4,31 (d, 1 OH,  $C_5$ ,  $J_{5,5'}=6,7$ ); 4,89 - (m, 1H,  $C_5$ ); 7,6 - 8,5 (m, 4H, -  $C_3$ ,  $C_4$ ).

5-Hidroxi-3-metil-3-pirrolidin-2-ona (LXIX)

El producto obtenido es la mezcla de dos diastereo-isómeros, que no fué posible obtener en estado cristalino.

Rend. 66%.

Espectro IR (líq.): 1680, 1660 (C=O)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,83 (banda ancha, 1H, NH); 4,27 (banda ancha, 1 OH,  $C_5$ ); 4,94 (m, acop. f., 1H,  $C_5$ ); 7,65-8,40 (m, 3H,  $C_3$ ,  $C_4$ ); 8,96 (m, 3H,  $CH_3$ ).

3-Hidroxi-5,6-dimetil-4,7,8,9-hexahidroisoindol-1-ona (LXX)

1 g de aducto sólido (LXI) y 30 ml de amoníaco con - centrado se agitan enfriando con hielo durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra en rotavapor manteniendo la temperatura inferior a 40°C. El residuo se recrista liza de acetato de etilo - éter de petróleo. Pf. 98°C.

Análisis

Calculado para  $C_{10}H_{15}NO_2$ : C, 66,3; H, 8,3; N, 7,7.

Encontrado . . . . .: C, 66,1; H, 8,2; N, 8,0.

Espectro IR (nujol): 1680 (C=O)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,88 (banda ancha, 1H, NH); 3,72 (banda ancha, 1 OH); 5,43 (s, - acop. f. con NH, 1H,  $C_3$ ); 7,10 -

8,20 (m, 6H, C<sub>4</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, -  
C<sub>9</sub>); 8,42 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

## 2. Síntesis de 5-metoxi-3-pirrolin-2-ona y derivados.

Método general de obtención.- 2 mmol de las correspondientes 5-hidroxi-3-pirrolin-2-onas ó 5-hidroxi-3-pirrolidin-2-onas, se disuelven en 40 ml de metanol y se añaden 3 ó 4 gotas de ácido clorhídrico concentrado, la mezcla se - hierve a reflujo durante 15 ó 30 minutos según los casos, se neutraliza con acetato sódico, se elimina el disolvente y se extrae con acetato de etilo. La metoxilactama se purifica por recristalización o por placa fina preparativa - (acetato de etilo).

### Datos analíticos de las 5-metoxi-3-pirrolin-2-onas

#### 5-Metoxi-3-pirrolin-2-ona (IX)

Pf. 38°C. Recristalizado de acetato de etilo - éter de petróleo.  
Rend. 60%.



Análisis

Calculado para  $C_5H_7O_2N$ : C, 53,1; H, 6,2; N, 12,4.

Encontrado . . . . .: C, 53,3; H, 6,2; N, 12,1

Espectro IR (líq.): 1710 (C=O)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,40 (banda ancha, 1H, NH); 3,75 (d, acop. f. con  $C_5$  y NH, 1H,  $C_3$ ,  $J_{3,4}=5,8$ ); 2,84 (dd, acop. f. con NH, 1H,  $C_4$ ,  $J_{3,4}=5,8$ ,  $J_{4,5}=1,5$ ); 4,50 (d, acop. f. con  $C_3$  y NH, 1H,  $C_5$ ,  $J_{4,5}=1,5$ ); 6,72 (s, 3H,  $OCH_3$ ).

5-Metoxi-5-metil-3-pirrolin-2-ona (LXXI)

El producto formado en un 15%, no fué aislado y se caracterizó por sus espectros.

Espectro IR (líq.): 1690 (C=O)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,72 (banda ancha, 1H, NH); 3,90 (d, acop. f. con NH, 1H,  $C_3$ ,  $J_{3,4}=6,4$ ); 2,98 (d, acop. f. con NH, 1H,  $C_4$ ,  $J_{3,4}=6,4$ ); 6,98 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 8,53 (s, 3H,  $CH_3$ ).

5-Metoxi-3-metil-3-pirrolin-2-ona (LXXII)

Pf. 50°C. Recristalizado de acetato de etilo-éter de petróleo.  
Rend. 60%.

Análisis

Calculado para  $C_6H_9O_2N$ : C, 56,7; H, 7,1; N, 11,0.

Encontrado . . . . .: C, 56,4; H, 7,3; N, 11,0.

Espectro IR (nujol): 1720 (C=O)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,40 (banda ancha, 1H, NH); 3,30 (m, 1H,  $C_4$ ); 4,72 (d, 1H,  $C_5$ ); - 6,78 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 8,3 (m, 3H,  $CH_3$ ).

5-Metoxi-3-cloro-3-pirrolin-2-ona (LXXIII)

Pf. 55°C. Recristalizado de acetato de etilo-éter de petróleo.  
Rend. 58%.

Análisis

Calculado para  $C_5H_6O_2NC1$ : C, 40,7; H, 4,1; N, 9,5; Cl, 24,0

Encontrado . . . . . : C, 40,5; H, 4,0; N, 9,7; Cl, 24,2

Espectro IR (nujol) : 1745 (C=O)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 0,98 (banda ancha, 1H, NH); 2,80

(d, acop. f. con NH, 1H,  $C_4$ ,  $J_{4,5}=$

2,0); 4,50 (d, acop. f. con NH, 1H,

$C_5$ ,  $J_{4,5}=2,0$ ); 6,67 (s, 3H,  $OCH_3$ ).

5-Metoxi-4-cloro-3-pirrolin-2-ona (LXXIV)

P.f. 90°C. Recristalizado de éter de petróleo.

Rend. 55%.

Análisis

Calculado para  $C_5H_6O_2NC1$ : C, 40,7; H, 4,2; N, 9,5; Cl, 24,0

Encontrado . . . . . : C, 40,8; H, 4,2; N, 9,5; Cl, 24,2

Espectro IR (nujol) : 1730 (C=O)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,23 (banda ancha, 1H, NH); 3,6 -

(s, acop. f. con NH, 1H,  $C_3$ ); 4,52

(s, acop. f. con NH, 1H, C<sub>5</sub>);  
6,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

5-Metoxi-3-bromo-3-pirrolin-2-ona (LXXV)

Pf. 63°C. Recristalizado de acetato de etilo - éter de petróleo.  
Rend. 58%.

Análisis

Calculado para C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>NBr: C, 31,3; H, 3,1; N, 7,3; Br, 41,6  
Encontrado . . . . .: C, 31,5; H, 3,1; N, 7,3; Br, 41,3

Espectro IR (nujol): 1735 (C=O)

Espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,98 (banda ancha, 1H, NH); 2,60  
(d, acop.f. con NH, 1H, C<sub>4</sub>, J<sub>4,5</sub>=  
2,0); 4,56 (d, acop. f. con NH, 1H,  
C<sub>5</sub>, J<sub>4,5</sub>= 2,0); 6,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

5-Metoxi-4-bromo-3-pirrolin-2-ona (LXXVI)

Pf. 85°C. Recristalizado de éter de petróleo.

Rend. 58%.

Análisis

Calculado para  $C_5H_6O_2NBr$ : C, 31,2; H, 3,1; N, 7,3; Br, 41,7

Encontrado . . . . . : C, 31,1; H, 3,1; N, 7,3; Br, 41,4

Espectro IR (nujol) : 1700, 1670 (C=O).

Espectro RMN ( $DMSO-d_6$ ): 1,18 (banda ancha, 1H, NH); 3,38

(s, acop. f. con NH, 1H,  $C_3$ ); 4,49

(s, acop. f. con NH, 1H,  $C_5$ ); 6,78

(s, 3H,  $OCH_3$ ).

Datos analíticos de las 5-Metoxi-3-pirrolidin-2-onas5-Metoxi-3-pirrolidin-2-ona (LXXVII)

Pf. 52°C. Recristalizado de acetato de etilo.

Rend. 60%.

Análisis

Calculado para  $C_5H_9O_2N$ : C, 52,2; H, 7,9; N, 12,2.

Encontrado . . . . . : C, 52,0; H, 8,1; N, 12,0.

Espectro IR (nujol) : 1680 (C=O).

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,38 (banda ancha, 1H, NH); 5,0-5,18 (m, acop. f. con NH, 1H,  $C_5$ ); 6,76 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 7,6-8,25 (m, 4H,  $C_3$ ,  $C_4$ ).

5-Metoxi-3-metil-3-pirrolidin-2-ona (LXXVIII)

El producto obtenido es la mezcla de dos diastereo-isómeros, que no ha sido posible obtener en estado cristallino. Rend. 60%.

Espectro IR (líq.): 1700 (C=O)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,38 (banda ancha, 1H, NH); 5,12-5,34 (m, acop. f. con. NH, 1H,  $C_5$ ); 6,78, 6,81 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 7,60-8,50 (m, 3H,  $C_3$ ,  $C_4$ ); 8,92 (m, 3H,  $CH_3$ ).

3-Metoxi-5,6-dimetil-4,7,8,9-hexahidroisoindil-1-ona (LXXIX)

Pf. 85°C. Recristalizado de acetato de etilo - éter de petróleo. Rend. 60%.

Análisis

Calculado para  $C_{11}H_{17}O_2N$ : C, 67,7; H, 8,8; N, 7,2.

Encontrado . . . . .: C, 67,6; H, 8,8; N, 7,1.

Espectro IR (nujol): 1720, 1685 (C=O)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,38 (banda ancha, 1H, NH); 5,65 (s, acop. f. con NH, 1H,  $C_3$ ); - 6,8 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 7,18-8,12 (m, 6H,  $C_4$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$ ); 8,43 (s, 6H,  $CH_3$ ).

4. Cicloadiciones a las 5-hidroxi y 5-metoxi-3-pirrolin-2-onas.

a) Reacción de Diels-Alder con ciclopentadieno.

Reacción de la 5-hidroxi-3-pirrolin-2-ona. Aducto LXXX.

Se disuelve 1 g de hidroxilactama VIII en acetona y se le añade un exceso de ciclopentadieno; se deja a temperatura ambiente durante 12 horas; a continuación se elimina el disolvente en rotavapor y el residuo se recristaliza de acetato de etilo. P.f. 173°C.

Espectro IR (nujol): 1682, 1660 (C=O)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ) : 2,14 (banda ancha, 1H, NH); 3,86 (dd, 2H, olef.); 4,33 (d, 1 OH,  $J=7,0$ ); 5,58 (m, 1H,  $-\text{CH}=\text{N}$ ,  $J=7,0$ ); 6,8 - 7,2 (m, 4H,  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ); 8,62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

Reacción de la 5-metoxi-3-pirrolin-2-ona. Aducto LXXXI.

Se disuelven 1 g. de metoxilactama IX en un exceso de ciclopentadieno y se deja a temperatura ambiente durante 12 horas. Se elimina el exceso de ciclopentadieno en rotavapor y el residuo se recristaliza de éter de petróleo. Pf. 77°C.

### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ : C, 67,0; H, 7,3; N, 7,8.

Encontrado . . . . . : C, 66,8; H, 7,2; N, 8,1.

Espectro IR (nujol): 1680 (C=O).



Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,70 (banda ancha, 1H, NH); 3,90 (dd, 2H, olef.); 5,80 (s, 1H, -CH $\begin{smallmatrix} \nearrow N \\ \searrow O \end{smallmatrix}$ ); 6,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,60 - 7,40 (m, 4H, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>); 8,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

b) Reacción con diazometano.

Se disuelven 500 mg de 5-metoxi-3-pirrolin-2-ona en 50 ml de éter y a continuación se añade lentamente una disolución etérea de diazometano en un ligero exceso, apareciendo un sólido blanco que recristalizado de cloroformo-éter de petróleo funde a 115°C.

Análisis

Calculado para C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: C, 46,4; H, 5,8; N, 27,1.

Encontrado . . . . . : C, 46,7; H, 5,6; N, 27,2.

Espectro IR (nujol): 1710, 1680 (C=O).

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,07 (banda ancha, NH); 4,30-4,60 (m); 4,7-6,0 (m); 6,78 (s, OCH<sub>3</sub>).

## C. REACCION DE PSEUDOESTERES CON ARILAMINAS

1. Reacción del pseudoester metílico del ácido cis-3-formilacrílico con anilina.

Se disuelven 4,8 g (0,04 moles) de pseudoester metílico del ácido cis-3-formilacrílico en 20 ml de benceno y se añaden 7,5 g (0,08 moles) de anilina. La mezcla se deja a temperatura ambiente durante un mes; siguiéndose el curso de la reacción por cromatografía en capa fina, comprobándose la aparición de dos nuevos productos. Igualmente se forman estos dos productos si la reacción se realiza sin disolvente. Los dos compuestos se separan por - cristalización fraccionada de etanol.

a) Pseudoester metílico del ácido 3-fenilamino-3-formilpropiónico. (LXXXVII).

Sólido blanco de mayor R<sub>f</sub>, que recrystalizado de etanol funde a 108-109°C.

Análisis

Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N: C, 63,8; H, 6,3; N, 6,8

Encontrado . . . . .: C, 63,7; H, 6,3; N, 6,6

Espectro IR (nujol): 3380 (NH); 1780, 1740 (C=O).

Espectro UV (etanol) : 243 (12673); 290 (1520).

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 2,52-3,6 (m, 5H, arom.); 3,87 (d, 1H, NH,  $J=5,3$ ); 4,72 (s, 1H,  $C_4$ ); 6,05 (m, 1H,  $C_3$ ,  $J=5,3$ ,  $J_{2,3}=8$ ); 6,56 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 6,71, 6,98 (d, 2H,  $C_2$ ,  $J_{2,3} = 8$ ).

b) Compuesto de menor  $R_f$ , que recristalizado de alcohol etílico - agua, funde a 196-198°C.

### Análisis

Calculado para  $C_{16}H_{14}N_2O$ : C, 76,7; H, 5,6; N, 11,2.

Encontrado . . . . .: C, 77,0; H, 5,9; N, 11,1.

Espectro IR (nujol): 3450, 3250, 3200, 3140, 1650, 1600, 1560

Espectro UV (etanol): 235 (12380); 308 (11270).

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 0,94 (s, desaparece en presencia de  $D_2O$ ); 2,3-3,5 (m); 3,83 (d, -  $J=6,6$ , en presencia de  $D_2O$ , s); 4,45 (s).

2. Reacción del pseudoester metílico del ácido cis-3-formilacrílico con p-toluidina.

Se disuelven 2,14 g (0,02 moles) de p-toluidina en 1,14 g (0,01 mol) de pseudoester metílico del ácido cis-3-formilacrílico y se deja a temperatura ambiente durante una semana. Se sigue el curso de la reacción por cromatografía en capa fina (fase móvil 3-benceno-1 acetato de etilo), - observándose la aparición de dos nuevos productos. Al cabo de una semana aparece un precipitado que resulta ser el - compuesto de mayor Rf y en las aguas madres se encuentra el producto de menor Rf.

a) Pseudoester metílico del ácido p-tolilamino-3-formilpropiónico (LXXXVIII).

Compuesto de mayor Rf, que recristalizado de etanol-agua, funde a 96°C.

Análisis

Calculado para  $C_{12}H_{15}NO_3$  : C, 65,1; H, 6,8; N, 6,3

Encontrado . . . . . : C, 65,4; H, 6,5; N, 6,6

Espectro IR (nujol) : 3420, 3280 (NH); 1800 (C=O)

Espectro UV (etanol) : 247 (14800); 298 (2200).

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 3,00 (d, 2H, arom.  $J=8$ ); 3,49 -  
(d, 2H, arom.  $J=8$ ); 4,05 (señal  
ancha, 1H, NH); 4,74 (d, 1H,  $C_4$ );  
6,07 (m, 1H,  $C_3$ ); 6,56 (s, 3H, -  
OCH<sub>3</sub>); 6,72, 7,2 (d, 2H,  $C_2$   $J_{2,3}$   
= 8); 7,8 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

b) Compuesto de menor Rf, recristalizado de etanol, funde a 215°C.

### Análisis

Calculado para  $C_{18}H_{18}N_2O$ : C, 77,7; H, 6,5; N, 10,1

Encontrado . . . . .: C, 77,4; H, 6,3; N, 10,3

Espectro IR (nujol): 3350, 3280, 3200, 3140, 1600, 1630, 1610

Espectro UV (etanol): 239 (16000); 310 (16800)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,16 (s, desaparece en presencia  
de  $D_2O$ ); 2,4-3,5 (m); 3,7 (d, -  
 $J=6,6$ , desaparece en presencia  
de  $D_2O$ ); 4,0 (d,  $J=6,6$ , en pre-  
sencia de  $D_2O$ , s); 4,6 (s); 7,6  
8,0 (m).

3. Reacción del pseudoester metílico del ácido 3-formilpropiónico con anilina.

Se añaden 1,86 g (0,02 moles) de anilina a 1,2 g - (0,01 mol) de pseudoester metílico del ácido 3-formilpropiónico y la mezcla se deja a temperatura ambiente durante un mes. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina, observándose la formación de tres nuevos productos; uno de los cuales se encuentra en mayor proporción, aislándose por cromatografía en placa preparativa (benceno - acetato de etilo). Si la reacción se realiza calentando a reflujo en benceno durante 30 horas se forman los mismos productos.

1-Fenil-5-fenilamino-3-pirrolidin-2-ona (LXXXIX)

Pf. 117-119°C. Recristalizado de clorobenceno.

Análisis

Calculado para  $C_{16}H_{16}ON_2$  : C, 76,2; H, 6,4; N, 11,1.

Encontrado . . . . . : C, 76,2; H, 6,6; N, 10,8.

Espectro IR (nujol): 3320 (NH); 1685, 1670 (C=O).

Espectro UV (etanol): 242 (17507); 290 (2122)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 2,0-3,6 (m, 10H, arom.); 3,69 (d, 1H, NH,  $J=9,3$ ); 4,18 (m, 1H,  $C_5$ ,  $J=9,3$ ); 7,09-8,2 (m, 4H,  $C_3$ ,  $C_4$ ).

#### D. REACCION DE PSEUDOESTERES CON FENILHIDRAZINA

##### 1. Derivados de N-fenilamino-5-fenilhidrazino-3-pirrolin-2-ona.

Método general de obtención.— Se disuelven 0,035 moles de pseudoester en 50 ml de etanol y sobre esta disolución se añade lentamente otra de 7,5 g (0,07 moles) de fenilhidrazina en 50 ml de etanol. Se calienta la mezcla al baño María durante media hora, al enfriar y concentrar precipita un sólido que se recristaliza de etanol.

1-Fenilamino-5-fenilhidrazino-3-metil-3-pirrolin-2-ona (XC)

Pf. 173°C.

##### Análisis

Calculado para  $C_{17}H_{18}N_4O$ : C, 69,4; H, 6,1; N, 19,1

Encontrado . . . . .: C, 69,3; H, 6,4; N, 19,2

Espectro IR (nujol): 3320, 3290 (NH); 1690 (C=O); 1650 (C=C)

Espectro UV (etanol): 238 (24777); 286 (4400); 350 (2962)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 2,16 (s, 1H, NH); 2,54-3,54 (m, -  
12 H, arom., olef., NH); 4,54 (m, -  
1H, NH); 4,98 (m, 1H,  $C_5$ ); 8,27 (m,  
3H,  $CH_3$ ).

Espectro RMN ( $CF_3$ -COOH): 0,69 (d, 1H,  $C_4$ ); 1,72 (d, 1H, olef.  
en  $C_3$ ,  $J_{3,4}=6$ ); 2,18 (m, 5H, arom.);  
2,63 (m, 5H, arom.); 7,26 (s, 3H, -  
 $CH_3$ ).

1-Fenilamino-5-fenilhidrazino-3-pirrolidin-2-ona (XCI)

Pf. 184°C.

#### Análisis

Calculado para  $C_{16}H_{18}N_4O$ : C, 68,1; H, 6,4; N, 19,8

Encontrado . . . . .: C, 68,0; H, 6,3; N, 19,6.

Espectro IR (nujol): 3280 (NH); 1685 (C=O)

Espectro UV (etanol): 238 (25060); 282 (4185).



Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 2,34 (s, 1H, NH); 2,60-3,50 (m, 11H, arom., NH); 4,69 (m, 1H, NH); 5,32 (m, 1H,  $C_5$ ); 7,58-8,30 (m, 4H,  $C_3$ ,  $C_4$ ).

Espectro RMN ( $CF_3$ -COOH): 1,38 (t, 1H,  $C_4$ ); 2,29 (s, 5H, - arom.); 2,45-3,0 (m, 5H, arom.); 6,16-7,38 (m, 4H,  $C_2$ ,  $C_3$ ).

1-fenilamino-5-fenilhidrazino-3-metil-3-pirrolidin-2-ona  
(XCII).

Pf. 189°C.

### Análisis

Calculado para  $C_{17}H_{20}N_4O$  : C, 68,9; H, 6,8; N, 18,9.

Encontrado . . . . . : C, 69,0; H, 7,0; N, 18,7.

Espectro IR (nujol): 3300 (NH); 1692 (C=O)

Espectro UV (etanol): 240 (23680); 285 (3603).

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 2,29 (banda ancha, 1H, NH); 2,63-3,63 (m, 11 H arom., NH); 4,67 - (banda ancha, 1H, NH); 5,38 (m, - 1H,  $C_5$ ); 7,34-8,14 (m, 3H,  $C_3$ ,  $C_4$ ); 8,74-9,14 (m, 3H,  $CH_3$ ).

Fenilhidrazida-fenilhidrazona del ácido 2-metil-3-formil - propiónico (XCVI).

Por concentración de las aguas madres de la reacción precipita otro sólido blanco que recristalizado de etanol-agua, funde a 128°C.

#### Análisis

Calculado para  $C_{17}H_{20}N_4O$ : C, 68,9; H, 6,8; N, 18,9

Encontrado . . . . .: C, 68,6; H, 7,0; N, 18,9.

Espectro IR (nujol): 3340 (NH); 3260 (NH); 1660 (C=O).

Espectro UV (etanol): 238 (17136); 278 (13709).

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 0,29 (s, 2H, NH); 2,36 (s, 1H, NH); 2,60 - 3,52 (m, 11 H, arom.,  $C_4$ ); 7,09 - 7,80 (m, 3H,  $C_2$ ,  $C_3$ ); 8,72-9,29 (m, 3H,  $CH_3$ ).

2-Fenilamino-3-fenilhidrazino-5,6-dimetil-4,7,8,9-hexahidroisoindol-1-ona (XCIII).

Se disuelven 1,96 g (0,01 mol) de pseudoester metílico del ácido 2-formil-4,5-dimetil- $\Delta^4$ -ciclohexencarboxílico en 20 ml de etanol y sobre esta disolución se añade lentamente otra de 2,16 g (0,02 moles) de fenilhidrazina en 20 ml de etanol. Se calienta la mezcla al baño María durante 3 horas; al enfriar precipita un sólido blanco que recristalizado de etanol funde a 195°C.

Análisis

Calculado para  $C_{22}H_{26}N_4O$ : C, 72,9; H, 7,2; N, 15,5

Encontrado . . . . .: C, 72,6; H, 7,3; N, 15,7

Espectro IR (nujol): 3300 (NH); 1685 (C=O).

Espectro UV (etanol): 238 (22987); 280 (4706).

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 2,58-3,67 (m, 11 H, arom., NH);  
5,98 (señal ancha, 1H,  $C_3$ ); 7,07  
-7,67 (m, 2H,  $C_8$ ,  $C_9$ ); 7,67-8,07  
(m, 4H,  $C_4$ ,  $C_7$ ); 8,27 (señal an-  
cha, 6H,  $CH_3$ ).

Fenilhidrazida-fenilhidrazona del ácido 2-metil-cis-3-formilacrílico (XCIV).

1 g del compuesto XC se deja en disolución en 500 ml de acetato de etilo durante 48 horas a temperatura ambiente y por cromatografía en capa fina, utilizando como fase móvil benceno-acetato de etilo se comprueba la desaparición del producto de partida y la aparición de un nuevo producto de mayor R<sub>f</sub>. Por concentración precipita un sólido amarillo-naranja que recristalizado de ciclohexano funde a 170°C.

Análisis

Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O: C, 69,4; H, 6,1; N, 19,1

Encontrado . . . . .: C, 69,6; H, 5,9; N, 18,8

Espectro IR (nujol): 3330 (NH); 3240 (NH); 1665 (C=O); 1590 (C=C)

Espectro UV (etanol): 227(7689); 250(9100); 390(16690)

Espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): -0,66 (banda ancha, 1H, NH); 1,92  
(banda ancha, 1H, NH); 2,50-3,34  
(m, 12 H, arom., olef., NH); 8,05  
(d, 3H, CH<sub>3</sub>).

## 2. N-fenilamino-5-azofenil-3-pirrolidin-2-onas

### 1-Fenilamino-5-azofenil-3-pirrolidin-2-ona (XCVII)

300 mg del compuesto XCI se dejan en disolución en 500 ml de acetato de etilo en medio ácido durante 36 horas a temperatura ambiente; se comprueba por cromatografía en capa fina (benceno-acetato de etilo) la desaparición del producto de partida y la aparición de un nuevo producto de mayor Rf. Por concentración precipita un sólido amarillo que recristalizado de clorobenceno funde a 118°C.

Este producto es idéntico en sus características y datos espectroscópicos al obtenido cuando se deja en disolución de alcohol etílico con paladio sobre carbon al 10% el compuesto XCI durante 18 horas.

#### Análisis

Calculado para  $C_{16}H_{16}N_4O$ : C, 68,6; H, 5,8; N, 20,0

Encontrado . . . . . : C, 68,3; H, 5,7; N, 20,1

Espectro IR (nujol): 3250 (NH); 1700 (C=O).

Espectro UV (etanol): 232 (14386); 270 (6458).

Espectro VISIBLE (etanol): 405 (261)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,89 (s, 1H, NH); 2,05-3,34 (m, 10 H, arom.); 4,47 (m, 1H,  $C_5$ ); 7,14-8,03 (m, 4H,  $C_3$ ,  $C_4$ ).

1 - Fenilamino-5-azofenil-3-metil-3-pirrolidin-2-ona (XCVIII)

300 mg del compuesto XCII se dejan en disolución en - 300 ml de acetato de etilo en medio ácido durante 36 horas a temperatura ambiente; por cromatografía en capa fina - (benceno-acetato de etilo) se comprueba la desaparición del producto de partida y la aparición de un nuevo producto de mayor  $R_f$ . Por concentración precipita un sólido amarillo.

Análisis

Calculado para  $C_{17}H_{18}N_4O$  : C, 69,4; H, 6,2; N, 19,0.

Encontrado . . . . . : C, 69,6; H, 5,9; N, 19,3.

Espectro IR (nujol) : 3290 (NH); 1720 (C=O).

Espectro UV (etanol): 232, 271

Espectro VISIBLE : 400

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,83 (banda ancha, 1H, NH); 2,07 - 3,47 (m, 10 H, arom.); 4,65 - 5,05 (m, 1H, C<sub>5</sub>); 7,36-7,85 (m, 3H, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>); 8,56-8,96 (m, 3H, -CH<sub>3</sub>).

2-Fenilamino-3-azofenil-5,6-dimetil-4,7,8,9-hexahidroisoindol-1-ona (XCIX)

300 mg del compuesto XCIII se dejan en disolución de 200 ml de acetato de etilo durante una semana a temperatura ambiente. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina, observándose la desaparición del producto de partida y la aparición de uno nuevo de mayor R<sub>f</sub>, que se aísla en capa fina preparativa (4-benceno-1 acetato de etilo), - resultando un sólido amarillo que recristalizado de clorobenceno funde a 180°C.

Análisis

Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O: C, 73,3; H, 6,7; N, 15,5

Encontrado . . . . .: C, 73,6; H, 6,8; N, 15,6

Espectro IR (nujol): 3270 (NH); 1710 (C=O).

Espectro UV (etanol): 232 (14846); 272 (10046).

Espectro VISIBLE (etanol) : 400 (3013)

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ): 2,00 - 3,40 (m, 10 H, arom.); -  
5,2 (d, 1H,  $C_3$ ); 7,35 - 7,6 (m,  
2H,  $C_8$ ,  $C_9$ ); 7,6 - 7,92 (m, 4H,  
 $C_4$ ,  $C_7$ ); 8,27 (señal ancha, 6H,  
 $CH_3$ ).



## CONCLUSIONES



1. La fotooxigenación sensibilizada de furano en metanol a temperatura ambiente conduce a una mezcla de ácido cis-3-formilacrílico y 3,4-epoxibutirolactona que se origina a partir del peróxido cíclico de tipo ozónido formado inicialmente. El ácido cis-3-formilacrílico es el componente que se obtiene en mayor proporción.
2. La 3,4-epoxibutirolactona da lugar a las siguientes reacciones que, junto con sus datos espectroscópicos, confirman su estructura:
  - a) por reacción con metanol en medio ácido se forma el 3-hidroxi-4,4-dimetoxibutirato de metilo.
  - b) la hidrólisis por ebullición con agua conduce al ácido 3-hidroxi-3-formilpropiónico.
  - c) por calefacción a reflujo con 2,4-dinitrofenilhidrazina se origina la bis-2,4-dinitrofenilhidrazona del 3-oxo-3-formilpropionato de metilo.
3. En la fotooxigenación sensibilizada del 3-metilfurano en metanol a temperatura ambiente, se han caracte

terizado como productos de transformación del peróxido de tipo ozónido inicialmente formado, los siguientes compuestos:

a) los ácidos 2-metil- y 3-metil-cis-3-formil - acrílicos, el primero de los cuales es el producto - fundamental de la reacción.

b) en menor proporción aparecen las 2-metil y 3-metil-3,4-epoxibutirolactonas, que se han caracteriza co por sus datos espectroscópicos.

Hay que admitir además la presencia de pequeñas cantidades de metoxihidroperóxidos, ya que la reacción de la solución con 2,4-dinitrofenilhidrazina conduce a la bis-2,4-dinitrofenilhidrazona de la 2-metil-3-formilacroleína.

4. En la fotooxigenación del 2-metil y 2,5-dimetil-furano a temperatura ambiente se forman 2-metil- y 2,5-dimetil-2-metoxi-5-hidroperoxi-2,5-dihidrofurano respectivamente. Las soluciones metanólicas de dichos metoxihidroperóxidos reaccionan con 2,4-dinitrofenilhidrazina, conduciendo a los derivados de los correspondientes compuestos dicarbonílicos.

Cuando la fotooxigenación se realiza en benceno-éter de petróleo a baja temperatura, las soluciones obtenidas que contienen los peróxidos de tipo ozónido, reaccionan con 2,4-dinitrofenilhidrazina conduciendo igualmente a los derivados de los respectivos compuestos dicarbonílicos.

5. La fotooxigenación de los ácidos 2-furoico y 3-metil-2-furoico, en metanol a temperatura ambiente, - conduce como únicos productos a los ácidos cis-3-formilacrílico y 2-metil-cis-3-formilacrílico respectivamente. La reacción constituye un excelente procedimiento de preparación de dichos ácidos.
6. Las reacciones de fotooxigenación sensibilizada de furanos, operando en metanol a temperatura ambiente, no conducen en ningún caso al respectivo pseudo-ester formilacrílico. Los pseudoesteres se originan - posteriormente, en el caso de furanos sin sustituir en 2 y 5, por ebullición con el metanol empleado como disolvente, y en el 2-metilfurano por transformación - del metoxihidroperóxido en condiciones adecuadas.

7. Las soluciones metanólicas de los ácidos cis-3-formilacrílico y 2-metil-cis-3-formilacrílico, obtenidas en la fotooxigenación de los ácidos 2-furoico y 3-metil-2-furoico, reaccionan con hidrazina para dar lugar con buen rendimiento a 3 (2H)-piridazinona y 4-metil-3 (2H)-piridazinona respectivamente. Las soluciones metanólicas de los ácidos formilacrílicos pueden provenir igualmente de la fotooxigenación del furano y 3-metilfurano, aunque en este caso el rendimiento en piridazinona es menor.
8. Los metoxihidroperóxidos originados en la fotooxigenación del 2-metil y 2,5-dimetilfurano en metanol, reaccionan con facilidad con hidrazina, conduciendo a derivados de piridazina. La reacción constituye un excelente procedimiento de preparación de los siguientes compuestos:
- a) 6-metil-3(2H)-piridazinona a partir del 2-metoxi-2-metil-5-hidroperoxi-2,5-dihidrofurano. En la reacción se forma también aunque en pequeña proporción 3-metilpiridazina.
  - b) 3,6-dimetilpiridazina a partir del 2-metoxi-

5-hidroperoxi-2,5-dimetil-2,5-dihidrofurano.

9. La amonolisis, con amoniaco acuoso a temperatura ambiente, de los pseudoesteres acilacrílicos y formilpropiónicos conduce a la formación de derivados de pirrolinona. La reacción constituye un excelente procedimiento de obtención de 5-hidroxi-3-pirrolin-2-onas y 5-hidroxi-3-pirrolidin-2-onas, con sustituyentes alquilo o halogeno en distintas posiciones.
  
10. Los espectros de RMN pueden utilizarse para estudiar la tautomería anillo-cadena en las  $\gamma$ -oxoamidas y determinar si en el equilibrio predomina la forma cíclica de 5-hidroxilactama. Las formas cíclicas de hidroxilactama se caracterizan por los siguientes hechos:
  - a) Las procedentes de aldehído-amidas no presentan ningún protón de tipo aldehídico y en su lugar, aparece un protón metínico  $-\text{CH} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{N} \\ \searrow \text{O} \end{smallmatrix}$  hacia, 4,5  $\tau$ .
  - b) Las procedentes de ceto-amidas presentan desplazamientos químicos de los protones alquílicos a campo más alto que el esperado para una forma abierta.

c) En todos los casos presentan una señal - aproximadamente a  $4\tau$ , debida al OH en  $C_5$ , que desaparece por agitación con agua pesada. En las procedentes de aldehído-amidas esta señal aparece acoplada con el protón en  $C_5$ .

d) En todos los casos presentan un pequeño acoplamiento entre los protones en  $C_3$  y  $C_4$  con el NH, - que desaparece por agitación con agua pesada. En las procedentes de aldehído-amidas aparece también un - acoplamiento semejante con el protón en  $C_5$ .

11. La reacción de las hidroxilactamas con metanol y un catalizador ácido, a reflujo, conduce con buen rendimiento, a las respectivas metoxilactamas, cuyos datos espectroscópicos son referibles a los de las - hidroxilactamas. Este hecho aporta una nueva prueba en favor de la estructura cíclica de los productos - obtenidos por amonólisis de los pseudoesteres.

12. Las 5-hidroxi y 5-metoxi-3-pirrolin-2-onas dan lugar a reacciones de cicloadición con ciclopentadieno y con diazometano. Se han conseguido las siguientes adiciones:



- a) Ciclopentadieno a la 5-hidroxi-3-pirrolin-2-ona.
- b) Ciclopentadieno a la 5-metoxi-3-pirrolin-2-ona.
- c) Diazometano a la 5-metoxi-3-pirrolin-2-ona.

13. Las aminas aromáticas tales como anilina y *p*-toluidina, reaccionan con el pseudoester metílico - del ácido cis-3-formilacrílico según una adición tipo Michael, conduciendo a los pseudoesteres metílicos de los ácidos 3-arilamino-3-formilpropiónicos. La reacción anterior puede continuar con una segunda molécula de amina, conduciendo a un producto cuya estructura no se ha determinado.

La presencia de un metilo en posición 2 en el pseudoester metílico del ácido cis-3-formilacrílico es suficiente para impedir la reacción con aminas aromáticas.

14. La reacción del pseudoester metílico del ácido 3-formilpropiónico con dos moles de anilina conduce a la formación de 1-fenil-5-fenilamino-3-pirrolidin-2-ona.

15. Los pseudoesteres metílicos de los ácidos 2-metil-cis-3-formilacrílico, 3-formilpropiónico, 2-metil-3-formilpropiónico y 2-formil-4,5-dimetil- $\Delta^4$ -ciclohexencarboxílico reaccionan con dos moles de fenilhidrazina para dar lugar a derivados de N-fenilamino-5-fenilhidrazino-3-pirrolin-2-ona.
16. Los derivados de 1-fenilamino-5-fenilhidrazino-3-pirrolin-2-ona se alteran con facilidad en condiciones relativamente suaves. Son ejemplos de estas transformaciones las siguientes:
- a) La 1-fenilamino-5-fenilhidrazino-3-metil-3-pirrolin-2-ona por disolución en acetato de etilo se isomeriza dando la fenilhidrazida-fenilhidrazona del ácido 2-metil-cis-3-formilacrílico.
- b) La 1-fenilamino-5-fenilhidrazino-3-metil-3-pirrolin-2-ona y la 1-fenilamino-5-fenilhidrazino-3-pirrolidin-2-ona se transforman también en las respectivas fenilhidrazidas-fenilhidrazonas por disolución en ácido trifluoracético.
- c) La 1-fenilamino-5-fenilhidrazino-3-pirrolidin-2-ona, 1-fenilamino-5-fenilhidrazino-3-metil-3-pirro-

lidin-2-ona y 2-fenilamino-3-fenilhidrazino-5,6-dimetil-4,7,8,9-hexahidroisoindol-1-ona, por disolución en acetato de etilo en presencia de aire, o por disolución en alcohol en presencia de paladio sobre carbón, conducen a las correspondientes pirrolinonas en las que se ha transformado el grupo fenilhidrazino en ferilazo.



B I B L I O G R A F I A



- 1) G.O. Schenck, Angew. Chem., 64, 12 (1952).
- 2) G.O. Schenck, Ann., 584, 156 (1954).
- 3) E. Koch, G.O. Schenck, Chem. Ber. 99, 1984 (1966).
- 4) F. Fariña y M.V. Martín, An. Quím., 67, 315 (1971).
- 5) C.F. Garbers y J.P. Van der Merwe, J.S. African Chem. Inst., 17, 149 (1964).
- 6) F. Fariña y S. Ramirez, resultados sin publicar.
- 7) S.H. Schroeter, R. Appel, R. Brammer y G.O. Schenck, Ann., 697, 42 (1966).
- 8) C. Escobar, F. Fariña y J.M. Sañudo, An. Quím., 67 43 (1971).
- 9) P. de Mayo y S.T. Reid, Chem. & Ind., 1576 (1962).
- 10) H.H. Wasserman, A. Liberles, J. Am. Chem. Soc., 82, 2086 (1960).
- 11) H.H. Wasserman, A.H. Miller, Chem. Commun., 199 (1969).
- 12) G. Rio, A. Ranjon, O. Pouchet y M.J. Scholl, Bull. Soc. Chim. France, 1667 (1969).
- 13) A. Ranjon, Bull. Soc. Chim. France, 2068 (1971).
- 14) R.W. Franck, J. Auerbach, J. Org. Chem., 36, 31 (1971).
- 15) G.B. Quistad, D.A. Lightner, Chem. Commun., 1099 (1971).
- 16) G.B. Quistad y D.A. Lightner, Tetrahedron Lett. 4417 (1971).

- 17) L.K. Low y D.A. Lightner, Chem. Commun., 116 (1972).
- 18) D.A. Lightner y L.K. Low, J. Heterocyclic Chem., 9, 167 (1972).
- 19) D.A. Lightner y G.B. Quistad, Angew. Chem., 84, 216, (1972).
- 20) R. Ramasseul y A. Rassat, Tetrahedron Lett., 1337 - (1972).
- 21) D.A. Lightner y L.K. Low, Chem. Commun., 625 (1972).
- 22) R. Bonnet y J.C. M. Stewart, Chem. Commun, 596 (1972).
- 23) D. A. Lightner y G.B. Quistad, J. Heterocyclic Chem., 10, 273 (1973).
- 24) D.A. Lightner y D.C. Crandall, Experientia, 29, 262 (1973).
- 25) D.A. Lightner y D.C. Crandall, Chem. & Ind., 638 (1973).
- 26) D.A. Lightner y D.C. Crandall, Tetrahedron Lett., 1799 (1973).
- 27) C.S. Foote, M.T. Wuesthoff, S. Wexler, I.G. Burstain y R. Denny, Tetrahedron, 23, 2583 (1967).
- 28) W.S. Gleason, A.D. Broadbent, E. Whilte y J.N. Pitts, Jr., J. Am. Chem. Soc., 92, 2068 (1970).
- 29) C. Dufraisse, S. Ecary, Compt. Rend., 223, 735 (1946).
- 30) E. Koch., Angew. Chem., Internat. Edit., 9, 288 (1970).
- 31) M.R. Martin, Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias, - Universidad Complutense de Madrid, 1974.



- 32) D.L. Hufford, D.S. Tarbell y T.R. Koszalka, J. Am.Chem. Soc., 74, 3014 (1952).
- 33) M.V. Martin, resultados sin publicar.
- 34) G. Pattenden y B.C.L. Weedon, J. Chem. Soc. (C), -  
1984 (1968)
- 35) S. Seltzer y K.D. Stevens, J. Org. Chem., 33, 2708 -  
(1968).
- 36) J. M. Sañudo, Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias, -  
Universidad de Madrid, 1965.
- 37) Brit. Pat. 603.422; C.A. 43, 1808c.
- 38) C. Foote y S. Wexler, J. Am. Chem. Soc., 86, 3879 -  
(1964).
- 39) J. Levisalles, Bull. Soc. Chim. France, 997 (1957).
- 40) J. Levisalles, Bull. Soc. Chim. France, 1009 (1957).
- 41) N. Clauson Kaas, F. Limborg, Acta Chem. Scand., 1, 619  
(1947).
- 42) K. Tori, M. Ogata, Chem. Pharm. Bull., 12, 272 (1964)
- 43) K. Yamada, Y. Togawa, T. Kato, Y. Hirata, Tetrahedron  
27, 5445 (1971).
- 44) K. Yamada, T. Kato, Y. Hirata, Chem. Commun., 1479 -  
(1969).
- 45) R. Scheffold, P. Dubs, Helv. Chim. Acta, 50, 798 (1967).
- 46) K. Alder, F. Fariña, An. Quím., 54, 689 (1958).

- 47) C. Broquet, J.P. Genet, Compt. Rend. C, 265, 117 -  
(1967).
- 48) P.R. Jones, Chem. Rev., 63, 461 (1963).
- 49) P.T. Lansbury, J.B. Bieron, J. Org. Chem., 28, 3564  
(1963).
- 50) A. Queen y A. Reipas, J. Chem. Soc. (C), 245 (1967)
- 51) R. Chiron, Y. Graff, Bull. Soc. Chim. France, 3715 -  
(1967).
- 52) H. Sterk, Monatsh., 99, 1770 (1968).
- 53) C. Laurence , R. Chiron, Compt. Rend., 268, 279 (1969).
- 54) M.R. Müller, M. Seefelder, Ann., 728, 88 (1969).
- 55) A.J. Mc. Alees, R. Mc. Crindle, J. Chem. Soc. (C). -  
2425 (1969).
- 56) R. Chiron, Y. Graff, Bull. Soc. Chim. France, 575 (1970).
- 57) W. Flitsch, Chem. Ber., 103, 3205 (1970)
- 58) W.L.F. Armarego, S.C. Sharma, J. Chem. Soc. (C), 1600  
(1970).
- 59) O. Keller y V. Prelog, Helv. Chim. Acta, 54, 2572 (1971).
- 60) C.A. 78, 5728Of; R. Valters, S. Valtere, Khim. Geterot-  
siki Soedin, 11, 1577 (1972).
- 61) M. Vivekananda Bhatt y M. Ravindranathan, J.C.S. Per-  
kin II, 1160 (1973).

- 62) C.A.: 79, 78341n; R. Valters, V.R. Zin'Kovskaya, A. -  
Bacl, Latv. PSR Zinat Akad-Vestis, Kim Ser (3), 316 -  
(1973).
- 63) D.H. Kim, D.N. Harpp, Chem.&Ind., 183 (1965).
- 64) M.J. Gómez Amigo, Tesis Doctoral, Facultad de Cien -  
cias, Universidad Complutense de Madrid, 1973.
- 65) K. Von Auwers y U. Ungemach, Chem. Ber. 66, 1205 (1933)
- 66) R. Huisgen, Bull. Soc. Chim. France, 3431 (1965).
- 67) R. Huisgen, Angew. Chem.Internat.Edit., 2, 565 (1963).
- 68) R. Huisgen, J. Org.Chem., 33, 2291 (1968).
- 69) N. El-Ghandour, O. Henri-Rousseau y J. Soulier, Bull.  
Soc. Chim. France, 2817 (1972).
- 70) R. Danion-Bouget, R. Carrie, Bull. Soc. Chim. France,  
3511 (1972).
- 71) N. El-Ghandour y J. Soulier, Compt. Rend., 271, 766 (1970)
- 72) J.I. DeGraw, Tetrahedron, 28, 967 (1972).
- 73) C.A: 79, 91882j; R. Valters, Khim. Geterotsikl. Soedin  
(6) 762 (1973).
- 74) Organic Electronic Spectral Data. Vol. V.J.P. Phillips,  
R.E. Lyle, P.R. Jone Editors. Interscience Publishers.  
1960 - 1961.
- Vol. VI. J.P.Phillips, L.D. Freedman & J. Cymerman -  
Craig Editors. Wiley-Interscience' 1962-1963.